

Die postoperative Bedeutung des C - reaktiven Proteins in der Kinderchirurgie

vorgelegt von

Claudia Soder

aus

Neustadt an der Waldnaab

1987

Disbui. München

1987



Aus der Kinderchirurgischen Klinik

Vorstand : Professor Dr. med. W. Ch. Hecker

im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München

Die postoperative Bedeutung des C - reaktiven Proteins in der

Kinderchirurgie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Claudia Soder

aus

Neustadt an der Waldnaab

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Professor Dr. med. W. Ch. Hecker

Mitberichterstatter : Professor Dr. med. W. Neupert

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter : Dr. med. E. Ring - Mrozik

Dekan : Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 12. November 1987

GLIEDERUNG

	Seite
1. Einleitung und Ziel der Arbeit	1
1.1. Geschichtlicher Überblick	1
1.2. Biochemische und klinische Eigenschaften des C - reaktiven Proteins	4
1.3. Ziel der Arbeit	7
2. Patientengut	8
2.1. Einteilung der Patienten in verschiedene Gruppen	8
3. Methodik	10
3.1. Erläuterung der kinetischen Nephelometrie	10
3.2. Weitere Bestimmungsmethoden	12
4. Statistische Auswertung	13
5. Ergebnisse	14
5.1. Allgemeine Betrachtung der CRP-Serumwerte nach kinderchirurgischen Eingriffen	14
5.1.1. Berücksichtigung der präoperativen CRP-Ausgangswerte	19
5.1.2. Berücksichtigung des Alters der untersuchten Patienten	23
5.1.3. Korrelation der postoperativen CRP-Serumwerte mit weiteren Laborparametern	26
5.1.4. Postoperativer CRP-Verlauf bei 15 Patienten mit maligner Erkrankung	31
5.2. Einfluß der Art des chirurgischen Eingriffes auf die Serumkonzentration des C - reaktiven Proteins	35
5.2.1. Postoperative CRP-Werte bei den verschiedenen Patientengruppen	36
5.2.2. Vergleich verschiedener Operationen bezüglich der postoperativen CRP-Serumwerte	38
5.2.3. Korrelation der Operationsdauer mit dem postoperativen CRP-Anstieg	48

5.3.	Die Bedeutung des C - reaktiven Proteins als Frühindikator und Verlaufsparemeter für postoperativ auftretende Komplikationen innerhalb von 14 Tagen nach dem chirurgischen Eingriff	51
5.3.1.	Postoperative Sepsis	52
5.3.2.	Postoperative Pneumonie	57
5.3.3.	Harnwegsinfektion	61
5.4.	Die Nützlichkeit von CRP-Bestimmungen in einigen besonderen klinischen Fällen	64
5.4.1.	CRP bei Sepsis nach dem 14. postoperativen Tag	65
5.4.2.	CRP-Kurvenverlauf nach Reoperation am 2. postoperativen Tag	71
5.4.3.	CRP bei Anastomoseninsuffizienz nach Anus praeter - Rückverlagerung	73
5.4.4.	Sepsis und Aspirationspneumonie	75
6.	Diskussion	77
6.1.	Überlegungen zur Methodik	77
6.2.	Vergleich der Ergebnisse mit früheren Untersuchungen	78
6.3.	Schlußfolgerungen	80
7.	Zusammenfassung	81
8.	Verwendete Abkürzungen und Hinweise zu den Graphiken	82
9.	Literaturverzeichnis	83

1. EINLEITUNG UND ZIEL DER ARBEIT

In der Immunologie unterscheidet man spezifische und unspezifische Abwehrmechanismen. Letztere kann man in zelluläre (Makrophagen, polymorphkernige Leucocyten, etc.) und humorale Elemente aufgliedern. Zu den humoralen Abwehrkräften gehört vor allem das vor über 50 Jahren entdeckte C - reaktive Protein.

1.1. GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

Im Jahre 1930 fanden TILLET und FRANCIS (79) im Serum an Pneumonie erkrankter Patienten eine Substanz, die mit Kapselantigenen von Pneumokokken reagiert und so zur Präzipitation einer bestimmten Kohlenhydratfraktion aus der Zellwand, dem sogenannten C - Polysaccharid (CPS), führt.

Aufgrund dieser Reaktion und dem von Mac LEOD und ABERNETHY (1,44) erbrachten Nachweis der Eiweißnatur ergab sich für diese Substanz der Name C - reaktives Protein (CRP).

1941 wurde von AVERY und Mac LEOD (44) zum ersten Mal die Erhöhung des CRP - Serumspiegels bei Pneumokokken - Pneumonie beschrieben, unter der Annahme, daß es sich hierbei um eine für diese Erkrankung spezifische Erhöhung handelt. Bemerkenswerterweise unterschied sich diese Präzipitation im Serum beträchtlich von den bekannten Antigen - Antikörperreaktionen, da sie bereits 24 Stunden nach dem Krankheitsbeginn nachzuweisen war und mit dem Abklingen der akuten Erscheinungen wieder verschwand, bei der Lobärpneumonie unmittelbar nach der Krisis, zu einem Zeitpunkt also, an dem andere serologische Reaktionen gerade positiv werden.

Durch eine große Anzahl weiterer Untersuchungen konnte das C - reaktive Protein auch im Serum von Patienten, die infolge einer Infektion mit anderen Bakterien akut erkrankt waren, nachgewiesen werden (4,37,38,39, 41). Die Zeitspanne, in welcher dieses C - reaktive Protein bei akuten Infektionskrankheiten im Serum nachweisbar ist, wurde in der Folge als "Akute Phase" bezeichnet. Dabei finden sich auch andere Proteine in erhöhter Konzentration, während einige erniedrigt sind.

Plasmaproteine während der Akute-Phase-Reaktion

erhöht

erniedrigt

Fibrinogen

Prothrombin

Faktor VIII

Plasminogen

α -Antitrypsin

α -Antichymotrypsin

Inter- α -Trypsin

Haptoglobin

Hämopexin

Coeruloplasmin

Transferrin

C_{1s} , C_1 -Inhibitor

Properdin

C_2 , Faktor B

C_3 , C_4 , C_5

CRP

α -saures Glykoprotein

kälteunlösliches Globulin

Serum-Amyloid A Protein

Albumin

Präalbumin

α -Lipoprotein

β -Lipoprotein

(nach PEPYS (61))

Heute gilt die Akute-Phase-Reaktion als eine generelle, unspezifische Antwort auf infektiöse und nicht-infektiöse Entzündungsprozesse, zelluläre und nicht-zelluläre Nekrosen und maligne Neoplasien, basierend auf bestimmten Bindungseigenschaften der Akute-Phase-Proteine (1,44). Hierbei zeigen die Akute-Phase-Proteine jedoch signifikante individuelle Unterschiede in ihrer Plasmakonzentration sowohl zwischen einzelnen Krankheiten als auch zwischen einzelnen Patienten.

Es ist nicht bekannt, inwieweit diese Differenzen Ausdruck pathogenetisch verschiedener Prozesse oder unterschiedlicher Reaktionsfähigkeit der Patienten sind. Die bisherigen Forschungsergebnisse lassen vermuten, daß beide Modalitäten mitspielen.

1968 gelang NILSSON (51) der Nachweis von C - reaktivem Protein in Seren gesunder Erwachsener, 1970 in Zusammenarbeit mit SAXSTADT und HANSSON (24) auch in Seren gesunder Kinder. Diese Erkenntnisse wurden 1970 von SCHEIFFARTH, PEREZ-MIRANDA, GÖTZ (71), sowie in einer Reihe weiterer Untersuchungen (7,34) bestätigt.

Die CRP-Konzentrationen im Normalserum sind allerdings so gering, daß sie mit semiquantitativen Methoden nicht zu erfassen sind.

1.2. BIOCHEMIE UND KLINISCHE EIGENSCHAFTEN DES C - REAKTIVEN PROTEINS

Das C - reaktive Protein ist ein kohlenhydratfreies Protein, welches ausschließlich in der Leber synthetisiert wird (29), wobei der Mediator für den Austritt in die Blutbahn bislang unbekannt ist. Mit elektronenmikroskopischen Untersuchungen konnte die Struktur dieses Proteins festgestellt werden. Das C - reaktive Protein ist demzufolge ein Pentamer mit einem Molekulargewicht von ca. 120 000 Daltons, dessen globuläre Untereinheiten zu einem fünfgliedrigen Ring zusammengelagert sind, ein sogenanntes Pentraxin formieren (55). Die einzelne Untereinheit hat ein Molekulargewicht von ca. 21 500 Daltons und besteht aus einer Sequenz von 187 Aminosäuren (53).

Bei einer Standard-Cellulose-Acetat-Elektrophorese wandert das CRP wie ein schnelles Gamma- oder langsames Beta-Protein, verändert aber selbst bei vielfacher Erhöhung nicht die typische Form des Elektropherogramms. Die biologische Halbwertszeit beträgt 6 - 8 Stunden.

Bei augenscheinlich gesunden Erwachsenen und Kindern beträgt die CRP-Serumkonzentration, abhängig von der jeweiligen Bestimmungsmethode, durchschnittlich weniger als 1,0 mg/dl (7,18,34,57).

Man findet es auch im Serum von Feten und Neugeborenen, welche CRP selbst produzieren (24,35,49,50). Eine plazentare Übertragung findet nicht statt (50,67).

Neben dem Serum enthalten auch andere Körperflüssigkeiten wie Ascites, Pleuraexsudat, Liquor und Bullos-Flüssigkeit, z.B. von Verbrennungspatienten, C - reaktives Protein.

Vom klinischen Aspekt her ist das C - reaktive Protein des Serums als das Akute-Phase-Protein schlechthin von zunehmendem diagnostischen Wert bei allen entzündlichen und gewebeschädigenden Prozessen.

Bei Gewebetraumatisierungen aller Art steigen Synthese- und Sekretionsrate dieses Proteins steil an und können den Serumspiegel innerhalb weniger Stunden bis auf das Tausendfache des Normalwertes hochschnellen lassen (14,33). Ursächlich hierfür ist eine Beteiligung an den unspezifischen Immunreaktionen anzunehmen.

Man unterscheidet in der Immunologie spezifische und unspezifische Abwehrmechanismen bei unterschiedlichsten Schädigungen des Organismus. Die unspezifischen Abwehrmechanismen werden ihrerseits in zelluläre (Makrophagen, polymorphkernige Leucocyten, etc.) und humorale Elemente (Coeruloplasmin, C₃, a₁-saures Glykoprotein, a₁-Antitrypsin, a₁-Antichymotrypsin, Haptoglobin, Fibrinogen und CRP) eingeteilt. Grundlage für diese unspezifischen Abwehrreaktionen sind spezielle Bindungseigenschaften, im Falle des C - reaktiven Proteins einige Bindungseigenschaften der Pentraxine vom CRP-Typ :

- Bindung an Phosphorylcholin
- Reaktion mit Galaktanen
- Reaktion mit Polykationen und Polyanionen.

Das C - reaktive Protein bindet bei diesen entzündlichen und gewebschädigenden Prozessen selektiv an nekrotische Zellen und aktiviert so dann das Komplementsystem, wirkt als Opsonin, d.h. steigert die Phagozytierbarkeit von Bakterien oder anderen Zellen durch die erfolgte Absorption, und tritt in Interaktion mit Lymphocyten und Thrombocyten, wobei es nach neuesten Erkenntnissen die Aggregation und Sekretions-tätigkeit der Blutplättchen stimuliert (17,21,75).

Weiterhin ist es befähigt potentiell toxisches körpereigenes Material im Bereich von Nekrosen zu erkennen und zu eliminieren, so daß man von einer Reinigungsfunktion sprechen könnte (60).

Somit stellt das C - reaktive Protein einen äußerst empfindlichen, allerdings völlig unspezifischen Indikator für Gewebeläsionen dar.

Seinen klinischen Einsatz findet das C - reaktive Protein heute nach PEPYS (60) als :

1. Screening-Test auf organische Erkrankungen
 - ambulante Konsultationen
 - Untersuchung scheinbar Gesunder
2. Beurteilung der Krankheitsaktivität bei entzündlichen Erkrankungen
 - rheumatoide Arthritis
 - juvenile chronische Arthritis

Spondylitis ankylosans (Bechterew)

Morbus Reiter

Psoriasis arthropathica

vaskuläre Syndrome

(Polymyalgia rheumatica, Wegenersche Granulomatose, Polyarteriitis nodosa, Behcet-Syndrom)

Morbus Crohn

rheumatisches Fieber

familiäres mediterranes Fieber

3. Diagnose und Behandlung von Infektionen
 - neonatale Septikämie und Meningitis
 - intermittierende Infektionen bei Leukämie
 - postoperative Infektionen
4. Differentialdiagnose / Klassifizierung entzündlicher Erkrankungen
 - systemischer Lupus erythematodes gegen rheumatische Arthritis oder andere Arthritiden
 - Morbus Crohn gegen Colitis ulcerosa
5. Verschiedenes
 - Beurteilung des Myocardinfarktes (Vergleich mit CK)
 - vorzeitiger Blasensprung (Chorioamnionitis)

1.3. ZIEL DER ARBEIT

Aus der Literatur sind Zusammenhänge zwischen einem erhöhten CRP-Serumspiegel und Gewebszerfall entzündlicher oder traumatischer Art bekannt. Ein chirurgischer Eingriff ist ebenfalls als Gewebeschädigung zu betrachten (3,6,8,12,16,18,20,57,64).

Seit der Studie von FISCHER, e.a. 1976 (18) wird die Empfehlung propagiert, CRP-Serumspiegel zur Überwachung des postoperativen Verlaufes zu bestimmen.

Ziel meiner Arbeit war die Bestimmung von CRP-Serumwerten im postoperativen Verlauf bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern. Es sollten Untersuchungen über den Nutzen von Serum-CRP-Bestimmungen zur Erkennung von postoperativen Komplikationen, zur Verlaufskontrolle und zur Effektivität der Therapie bei Patienten der Kinderchirurgischen Klinik während ihres postoperativen Aufenthaltes angestellt werden.

Im einzelnen ergaben sich folgende Fragen :

1. Wie verändern sich die Serumkonzentrationen des C - reaktiven Proteins im komplikationslosen postoperativen Verlauf bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern ?
2. Welchen Einfluß haben Art und Dauer der Operation auf die CRP-Serumwerte ?
3. Eignet sich das C - reaktive Protein als Frühindikator bezüglich postoperativer Komplikationen in der Kinderchirurgie ?



2. PATIENTENGUT

Im Jahre 1983 wurden über einen Zeitraum von ca. 6 Monaten bei 233 Patienten der Kinderchirurgischen Klinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München während ihres stationären Aufenthaltes Bestimmungen der CRP-Serumwerte durchgeführt (präoperativ; 6 Stunden, 12 Stunden, 1 Tag, 2 Tage, usw. postoperativ). Altersmäßig lassen sich die untersuchten Patienten in Neugeborene (n=35), Säuglinge (n=46), Kleinkinder (n=82) und Schulkinder (n=66) einteilen, 4 Patienten waren zwischen 15 und 23 Jahre alt. Das Geschlechtsverhältnis betrug 2 : 1, 154 männliche und 79 weibliche Patienten.

Der Anteil der ausländischen Patienten bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Patienten (n=233) lag bei 18%, 41 ausländische und 192 deutsche Patienten.

2.1. EINTEILUNG DER PATIENTEN IN VERSCHIEDENE GRUPPEN

1. Gruppe : "K - Patienten"

Zu dieser Gruppe zählen Patienten, welche zu kleineren elektiven chirurgischen Eingriffen in die Klinik kamen, z.B. zu Herniotomien, Orchidopexien, Circumcisionen. Die postoperative Aufenthaltsdauer betrug etwa 3 Tage. Diese Gruppe umfaßt 42 Patienten.

2. Gruppe : "P - Patienten"

Unter diese Bezeichnung fallen Patienten, welche plastisch-chirurgischen Eingriffen, wie z.B. Narbenkorrekturen, Ohrknorpelplastiken, Korrekturen bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, unterzogen wurden.

Der postoperative stationäre Aufenthalt dauerte durchschnittlich 5 - 10 Tage.

Diese Gruppe umfaßt 40 Patienten.

3. Gruppe : "S - Patienten"

In diese Gruppe gehören alle Patienten, welche zu größeren chirurgischen Eingriffen, u.a. Ventilimplantationen, Thoraxwandplastiken, Oesophagusanastomosen, Osteosynthesen, Nephrektomien, Ureterreimplantationen, mit entsprechend längeren postoperativen Klinikaufenthalten aufgenommen worden waren. Diese Gruppe umfaßt 151 Patienten.

15 Patienten dieser Gruppe hatten hierbei eine präoperativ bereits bekannte maligne Grunderkrankung, wobei ein Patient aufgrund einer zweiten Operation im Abstand von 5 Wochen zum Ersteingriff doppelt gezählt wird, d.h. es ergibt sich somit die Fallzahl 16. Diese Patienten mit maligner Grunderkrankung wurden unter der Bezeichnung "SmTu - Patienten" speziell zusammengefaßt.

3. METHODIK

Zur Bestimmung spezifischer Proteine im Serum gibt es verschiedene Methoden, sowohl quantitativer als auch qualitativer Art.

Im Laufe der labortechnischen Entwicklung wurden die Nachweismethoden, angefangen von einfachen Präcipitationsreaktionen über Immungoldfärbungen bis hin zu radioimmunologischen und nephelometrischen Verfahren immer difficiler.

Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten CRP-Bestimmungen im Serum erfolgten nach der Methode der kinetischen Nephelometrie.

3.1. ERLÄUTERUNG DER KINETISCHEN NEPHELOMETRIE

Es handelt sich hierbei um eine empfindliche, genaue, einfache und schnelle Möglichkeit der quantitativen Bestimmung des C - reaktiven Proteins (26,78,81,82,83).

Die dieser Methode zugrunde liegende Meßtechnik besteht in einer Trübungsmessung, einer Messung des Lichtes, welches von festen, flüssigen oder gasförmigen Teilchen seitlich abgestreut wird, wenn diese Stoffe von einem Bündel paralleler Strahlen beleuchtet werden (Tyndall-Effekt). Die Intensität des Streulichtes ist innerhalb eines bestimmten Konzentrationsbereiches der Zahl der suspendierten Teilchen proportional. Es läuft eine Antigen(=unbekanntes Protein, hier CRP) - Antikörperreaktion trägerfrei in einer Pufferlösung, die zusätzlich einen Reaktionsbeschleuniger (z.B. Polyäthylenglykol) enthält, ab. Nephelometrisch werden die daraus resultierenden Trübungen ermittelt. Gemessen wird bei der kinetischen Nephelometrie nicht die maximale Lichtstreuung (Endpunktmethode), sondern die Streulicht- bzw. Trübungszunahme. Nephelometer werden von verschiedenen Firmen angeboten. Für die Messungen dieser Arbeit wurde das automatische Immunchemie-System, AUTO - ICS, der Firma BECKMANN Instruments GmbH und zwar der Gerätetyp ICS ANALYZER II verwendet.

Die Bestimmung der CRP-Serumkonzentration einer Einzelprobe kann mit diesem Gerät innerhalb von maximal 11 Minuten durchgeführt werden -

Vorbereitungszeit ca. 10 Minuten, Dauer der eigentlichen Messung 1 Minute. Pro Bestimmung sind 100 μ l Patientenserum erforderlich. Die Empfindlichkeit dieses Nephelometers ist allerdings begrenzt. Die untere Nachweisgrenze für eine quantitative CRP-Bestimmung im Serum liegt bei 0,60 mg/dl, d.h. alle darunter liegenden Serumspiegel werden nur pauschal als < 0,60 mg/dl erfaßt.

3.2. WEITERE BESTIMMUNGSMETHODEN

Latexagglutinationstechniken (13,26)

ermöglichen nur einen semiquantitativen Nachweis der CRP-Serumkonzentration, wobei dieser erst ab einer Serumkonzentration ≥ 1 mg/dl erfolgt.

Radiale Immunodiffusionstechniken (36,46,52)

sind spezifisch und relativ empfindlich, jedoch liegt die erforderliche Analysendauer von 2 - 6 Tagen zur Erstellung einer brauchbaren quantitativen Aussage weit außerhalb des akzeptablen klinischen Rahmens.

Elektroimmunodiffusion (22,62)

wäre eine geeignete quantitative CRP-Nachweismethode, allerdings ist die Technik für das durchschnittliche Routinelabor zu schwierig.

Turbidimetrischer Immunoassay (56)

Die Ergebnisse korrelieren gut mit den nephelometrischen Messungen. Über die Vorteile gegenüber der Nephelometrie bestehen kontroverse Meinungen.

Enzymimmunoassay (9)

Das Prinzip des homogenen Enzymimmunoassays wird bei diesem neuartigen Test erstmals auf ein Protein angewandt. Breite klinische Erfahrungen liegen noch nicht vor.

Alternative nephelometrische Verfahren:

a) Endpunktmethode (13,19,78,81,82)

ist der kinetischen Methode unterlegen, da sie wesentlich höhere Reinheitsforderungen an die Eigentrübung von Reagenzien und Probe stellt.

b) Nephelometric Inhibition (84)

erlaubt eine Steigerung der Empfindlichkeit der kinetischen Nephelometrie. Neben dem Antigen und dem Antikörper wird zusätzlich ein dritter Reaktant verwendet, das Entwicklerantigen, wodurch die Empfindlichkeit der Proteinmessung um eine Zehnerpotenz gesteigert

4. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Auswertung des gesamten Untersuchungsmaterials erfolgte im Rahmen der medizinischen Datenauswertung im Institut für Statistik und Biomathematik der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Sämtliche Daten wurden in der medizinischen Datenbank gespeichert und mittels des Savod - Q - Auswertungssystems analysiert.

Savod - Q ist ein interaktives Auswertungssystem für numerisch codierte Massendaten, wie sie bei epidemiologischen Studien im Bereich der Medizin anfallen. Die angebotenen Auswertungsfunktionen gliedern sich in Funktionen

- zur Beantwortung von Häufigkeitsanfragen
- zur Berechnung von Basisstatistiken
- zur Einzelfallauswertung
- in eine Reihe von häufig angewandten statistischen Verfahren zur Datenanalyse.

Die Graphiken wurden anhand von Mittelwerten erstellt. Da die Fallzahl unterschiedlich groß ist, wird wegen der teilweise sehr niedrigen Fallzahl auf statistisch relevante Schlußfolgerungen verzichtet und deshalb die Standardabweichung nicht extra aufgeführt.

5. ERGEBNISSE

Die nachfolgenden Untersuchungsergebnisse werden in drei Abschnitte eingeteilt :

1. Allgemeine Betrachtung der CRP-Serumwerte nach kinderchirurgischen Eingriffen
2. Einfluß der Art des chirurgischen Eingriffes auf die Serumkonzentration des C - reaktiven Proteins
3. Die Bedeutung des C - reaktiven Proteins als Frühindikator und Verlaufsparemeter für postoperativ auftretende Komplikationen.

5.1. ALLGEMEINE BETRACHTUNG DER CRP-SERUMWERTE NACH KINDERCHIRURGISCHEN EINGRIFFEN

Wie vor allem aus der Erwachsenen Chirurgie bekannt ist, zeigen die CRP-Serumwerte nach jedem chirurgischen Eingriff ein typisches Verhalten. Innerhalb von ca. 6 Stunden nach der Operation beginnen die CRP-Serumspiegel anzusteigen und erreichen meist am 2. postoperativen Tag ihr Maximum. Sofern der postoperative Verlauf komplikationslos ist, fallen die Werte vom 3. postoperativen Tag an wieder zum präoperativen Ausgangswert ab (3,12,18,57,64).

Zeigt das C - reaktive Protein nach dem 3. Tag keinen eindeutigen Abwärtstrend, sind postoperative Komplikationen wie Sepsis oder andere akut-entzündliche Prozesse, beispielsweise Wundinfektion, Abszess, Pneumonie, Pleuritis, Harnwegsinfektion eingetreten (18,57).

Im Rahmen dieser Studie wurden die CRP-Serumkonzentrationen der Patienten präoperativ, 6 Stunden sowie 12 Stunden postoperativ und danach vom 1. postoperativen Tag an jeden weiteren Tag bis zur Entlassung aus der Klinik bestimmt.

Eine Erstellung von altersentsprechenden Normalwerten für den Gehalt an C - reaktivem Protein im Serum der Kinder war aufgrund der unzureichenden Empfindlichkeit des verwendeten Nephelometers nicht möglich. Die untere Nachweisgrenze für eine quantitative CRP-Bestimmung liegt bei diesem

den nur pauschal als $< 0,60 \text{ mg/dl}$ erfaßt.

Die Bewertung der CRP-Serumspiegel erfolgte nach folgendem Schema (7,18,33,57) :

Serumspiegel $< 1,0 \text{ mg/dl}$	= normal
Serumspiegel $1,0 \text{ mg/dl} - 2,0 \text{ mg/dl}$	= fraglich pathologisch
Serumspiegel $> 2,0 \text{ mg/dl}$	= sicher pathologisch

KINDMARK (7) fand eine schwache Korrelation zwischen der CRP-Serumkonzentration und dem Alter, wobei er das C - reaktive Protein in einer Konzentration von $0,002 - 1,35 \text{ mg/dl}$ regelmäßig in Seren augenscheinlich gesunder Kinder und Erwachsener beiderlei Geschlechtes nachweisen konnte. Für Neugeborene, Säuglinge, Kinder und Erwachsene ermittelte er folgende Durchschnittswerte der CRP-Serumkonzentration :

Tabelle 1 : Normwerte für CRP-Serumkonzentrationen nach KINDMARK (7)

Alter	n	x-quer mg/l	obere Norm mg/l
Neugeborene	23	0,1	0,6
Sgl., 1 Tag	31	0,32	3,2
Sgl., 1 Woche	21	0,16	1,6
Sgl., 1 Monat	28	0,15	1,6
Schulkinder	30	0,17	2,2
Erwachsene	145	0,47	4,9

Bei einer zusammenfassenden Betrachtung aller, während ihres stationären Aufenthaltes beobachteten Patienten ergaben sich folgende Verlaufskurven der Mittelwerte der CRP-Serumkonzentrationen :

Zeitpunkt der Blutabnahme	CRP-Konzentration in mg/dl bei	
	K- + P- + S-Patienten	K- + P- + SoTu-Patienten
6h postoperativ	0,941	0,961
12h postoperativ	1,609	1,349
1.Tag postoperativ	4,873	4,467
2.Tag postoperativ	7,834	7,578
3.Tag postoperativ	6,089	5,448
4.Tag postoperativ	3,487	3,674
5.Tag postoperativ	2,149	1,876
7.Tag postoperativ	1,030	0,849

Tabelle 2 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumwerte aller untersuchter Patienten (K- + P- + S-Patienten) und Mittelwerte der postoperativen Serumwerte für das gleiche Patientengut, ausgenommen Patienten mit malignen Erkrankungen (K- + P- + SoTu-Patienten).

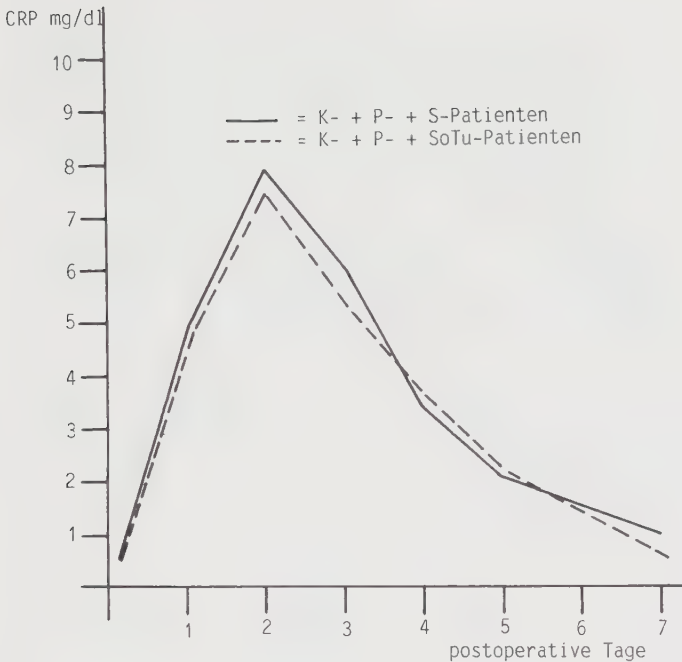


Abbildung 1 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumwerte aller untersuchter Patienten (K- + P- + S-Patienten) und Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumwerte für das gleiche Patientengut, ausgenommen Patienten mit malignen Erkrankungen (K- + P- + SoTu-Patienten).

Abbildung 1 zeigt, daß die CRP-Serumkonzentrationen bei allen beobachteten Patienten innerhalb der ersten postoperativen Stunden anzusteigen beginnen. Die präoperativen Ausgangswerte lagen für das Kollektiv (K- + P- + S-Patienten) bei durchschnittlich 0,88 mg/dl, für das gleiche Kollektiv mit Ausnahme der Patienten mit malignen Erkrankungen

(K- + P- + SoTu-Patienten) bei 0,75 mg/dl. Der Unterschied bezüglich der postoperativen CRP-Serumwerte zwischen diesen beiden Kollektiven ist nicht signifikant, was sicher mit der geringen Fallzahl zu begründen ist. Dennoch werden bei den folgenden Gesamtbeurteilungen die Patienten mit malignen Erkrankungen nicht mit einbezogen, um möglicherweise zusätzliche Faktoren der Beeinflussung zu eliminieren. Maximale postoperative CRP-Serumkonzentrationen wurden in allen Fällen am 2. postoperativen Tag erreicht. Ab dem 3. postoperativen Tag war dann jeweils ein steiler Abfall der Konzentrationen zu verzeichnen. Die präoperativen Normalwerte werden bei komplikationslosem Verlauf innerhalb von maximal 7 Tagen erreicht, nach dem 4. postoperativen Tag liegen die Serumkonzentrationen in der Regel bereits unter 2,0 mg/dl. Spätestens eine Woche nach der Operation darf man demzufolge annehmen, daß die CRP-Antwort auf das vorausgegangene Trauma abgeklungen ist, d.h. die Operation keinerlei Einfluß mehr auf die CRP-Serumkonzentration hat.

5.1.1. BERÜCKSICHTIGUNG DER PRÄOPERATIVEN CRP-AUSGANGSWERTE

Die Analyse der präoperativen CRP-Spiegel bezüglich ihrer Bedeutung für die postoperativen CRP-Serumkonzentrationen wurde an der Patientengruppe SoTu, d.h. alle Patienten mit größeren chirurgischen Eingriffen, ausgenommen Patienten mit maligner Grunderkrankung durchgeführt.

Die Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumkonzentrationen unter Berücksichtigung der präoperativen Ausgangswerte für alle Patienten mit größeren chirurgischen Eingriffen, ausgenommen Patienten mit maligner Grunderkrankung, werden nachfolgend tabellarisch und graphisch dargestellt.

Zeitpunkt der postoperativen Blutabnahme	CRP-Serumkonzentration mg/dl		
	I SoTu-Patienten	II SoTu-Patienten mit präoperativem CRP-Wert < 1,0 mg/dl	III SoTu-Patienten > 1,0 mg/dl
6 h	1,145	1,378	1,260
12 h	1,410	1,390	1,680
1. Tag	5,889	4,924	9,938
2. Tag	10,131	8,731	15,470
3. Tag	6,601	6,665	7,460
4. Tag	3,937	2,269	3,550
5. Tag	2,543	1,387	2,950
10. Tag	0,710	0,605	0,770
	-----	-----	-----
	n = 135	n = 122	n = 13

Tabelle 3 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumkonzentrationen unter Berücksichtigung der präoperativen CRP-Serumwerte für alle Patienten mit größeren chirurgischen Eingriffen, ausgenommen Patienten mit malignen Erkrankungen.

Graphische Darstellung der ermittelten CRP-Werte :

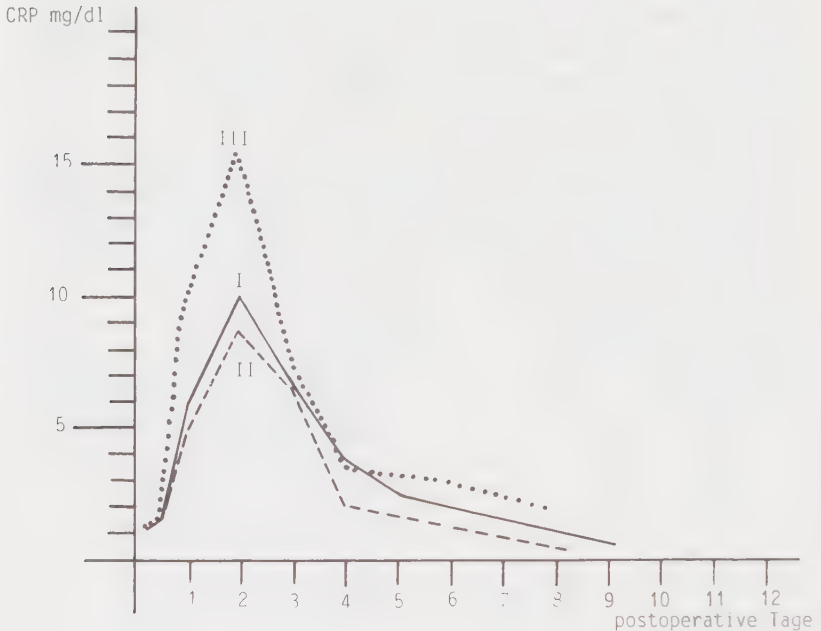


Abbildung 2 : Gegenüberstellung der Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumwerte unter Berücksichtigung der präoperativen CRP-Serumkonzentrationen für Patienten mit größeren chirurgischen Eingriffen :

- I = SoTu-Patienten
- II = SoTu-Patienten mit prä-CRP < 1,0 mg/dl
- III = SoTu-Patienten mit prä-CRP > 1,0 mg/dl

Aus Abbildung 2 wird ersichtlich, daß der qualitative postoperative CRP-Verlauf unabhängig vom präoperativen CRP-Ausgangswert die typischen Kennzeichen, welche anhand von Abbildung 1 erläutert wurden, aufweist.

Der quantitativ beurteilte postoperative CRP-Verlauf erweist sich hingegen vom präoperativen CRP-Serumspiegel abhängig, d.h. bei einem präoperativen Ausgangswert $> 1,0$ mg/dl verläuft der postoperative Anstieg der CRP-Serumkonzentrationen rascher und erreicht höhere Maxima.

Die präoperativen CRP-Serumwerte der K- und P-Patienten lagen alle im Normbereich $< 1,0$ mg/dl.

Berücksichtigt man die zum Teil erhöhten CRP-Ausgangswerte der SoTu-Patienten bei der Betrachtung der postoperativen CRP-Serumkonzentrationsverlaufskurve des gesamten Kollektivs (K- + P- + SoTu-Patienten), so stellt man eine Modifikation dieser Verlaufskurve fest :

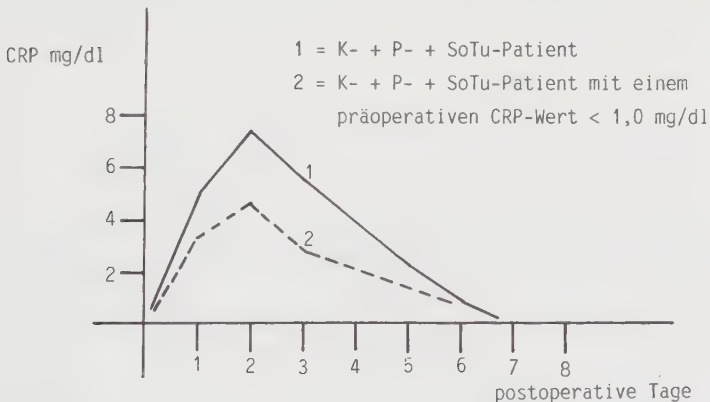


Abbildung 3 : Gegenüberstellung der Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumkonzentrationen unter Berücksichtigung der präoperativen Ausgangswerte für das gesamte Patientengut (K- + P- + SoTu-Patienten).

Die bei Betrachtung der Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumkonzentrationen unter Berücksichtigung der präoperativen Ausgangswerte für die Patientengruppe SoTu ermittelten Ergebnisse in Form einer quanti-

tativen Modifikation der postoperativen CRP-Verlaufskurven, spiegeln sich in den CRP-Verlaufskurven für das gesamte Patientengut (K- + P- + SoTu-Patienten) wider.

Die Elimination der Patienten mit präoperativen CRP-Werten $> 1,0 \text{ mg/dl}$ senkt das postoperative CRP-Maximum bzw. verschiebt die postoperative CRP-Verlaufskurve in niedrigere Konzentrationsbereiche bei prinzipiell charakteristischem postoperativen CRP-Verlauf.

Für die Beurteilung des postoperativen CRP-Verlaufs ist diese Differenz jedoch nicht signifikant und hat letztlich auch nur sekundäre Bedeutung, da für die klinische Beobachtung der durchschnittlichen postoperativen CRP-Serumwerte in erster Linie der qualitative postoperative CRP-Verlauf von Relevanz ist. Im Individualfall sollten jedoch auch die absoluten postoperativen CRP-Werte Berücksichtigung finden, da auch ein überproportionaler Anstieg des C - reaktiven Proteins im postoperativen Verlauf einen Hinweis auf Komplikationen geben kann (siehe hierzu Kapitel 5.2.).

5.1.2. BERÜCKSICHTIGUNG DES ALTERS DER UNTERSUCHTEN PATIENTEN

Um das Alter der untersuchten Patienten in Korrelation zu den postoperativ gemessenen CRP-Serumwerten zu stellen, werden sämtliche Patienten in bestimmte Altersklassen zusammengefaßt. Es werden hierbei nur Patienten mit im Normbereich liegenden präoperativen CRP-Serumwerten (< 1,0 mg/dl) berücksichtigt und Patienten mit maligner Grunderkrankung ausgenommen.

Altersklasse 1 : 1 Tag - 1 Monat (28 Patienten)
Altersklasse 2 : ab 1 Monat - 1 Jahr (39 Patienten)
Altersklasse 3 : ab 1 Jahr - 5 Jahre 11 Monate (75 Patienten)
Altersklasse 4 : ab 6 Jahre - 15 Jahre (58 Patienten)
Altersklasse 5 : ab 15 Jahre - 23 Jahre (4 Patienten)

Tabelle 4 : Gegenüberstellung der Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

Postoperative Tage	Neugeborene (1)	Säuglinge (2)	Kleinkinder (3)	Schulkinder (4)	ab 15 J. (5)
1.Tag	2,30	5,386	2,851	1,443	3,5
2.Tag	9,14	8,371	6,857	2,997	4,39
3.Tag	5,813	4,757	5,807	2,001	3,6
4.Tag	4,001	3,487	4,710	1,256	2,6
5.Tag	1,845	2,693	3,029	0,732	1,7
7.Tag	0,910	1,267	0,899	< 0,6	0,72

Graphische Darstellung der altersabhängigen postoperativen CRP-Serumwerte :

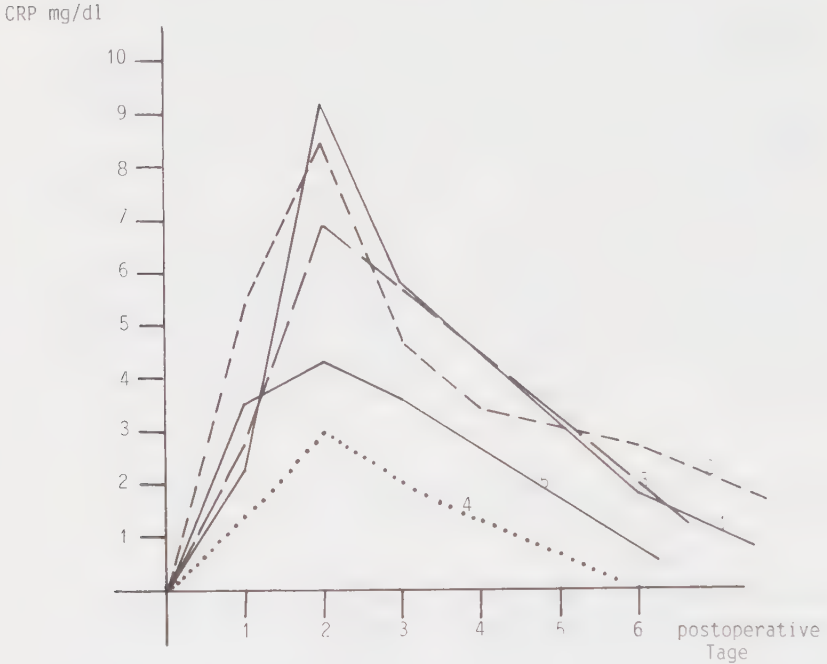


Abbildung 4 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumkonzentrationen für die verschiedenen Altersklassen (1 - 5) mit präoperativen CRP-Konzentrationen < 1,0 mg/dl des Patientenkollektives K- + P- + SoTu-Patienten.

Patienten aller Altersgruppen zeigen prinzipiell nach einem chirurgischen Eingriff einen Anstieg ihrer CRP-Serumkonzentrationen. CRP wird bereits vom Fetus gebildet (24,35,49,50), eine plazentare Übertragung findet nicht statt (50,67). Selbst bei Frühgeborenen und Neugeborenen eignet sich das C - reaktive Protein somit zum Nachweis eines entzündlichen oder gewebeschädigenden Prozesses.

In qualitativer Hinsicht ist der postoperative CRP-Anstieg ebenfalls bei allen Altersgruppen gleich. Maximale CRP-Serumspiegel wurden jeweils am 2. postoperativen Tag gemessen.

Im Hinblick auf den quantitativen CRP-Verlauf ist festzustellen :

1. Neugeborene und Säuglinge zeigen einen ausgeprägteren postoperativen CRP-Anstieg als Klein- und Schulkinder.
2. Die höchsten postoperativen CRP-Werte wurden bei Neugeborenen gemessen.

Diese Beobachtungen sollten im Rahmen zahlenmäßig größerer Studien verifiziert werden, ebenso sollte der Versuch gemacht werden altersabhängige CRP-Normwerte zu erstellen.

5.1.3. KORRELATION DER POSTOPERATIVEN CRP-WERTE MIT WEITEREN LABORPARAMETERN

Leucocyten G/l

Graphische Gegenüberstellung der postoperativen Leucocyten- und CRP-Werte; in Abbildung 5 für die Altersgruppe der Neugeborenen und Säuglinge, in Abbildung 6 für die Altersgruppe der Klein- und Schulkinder.

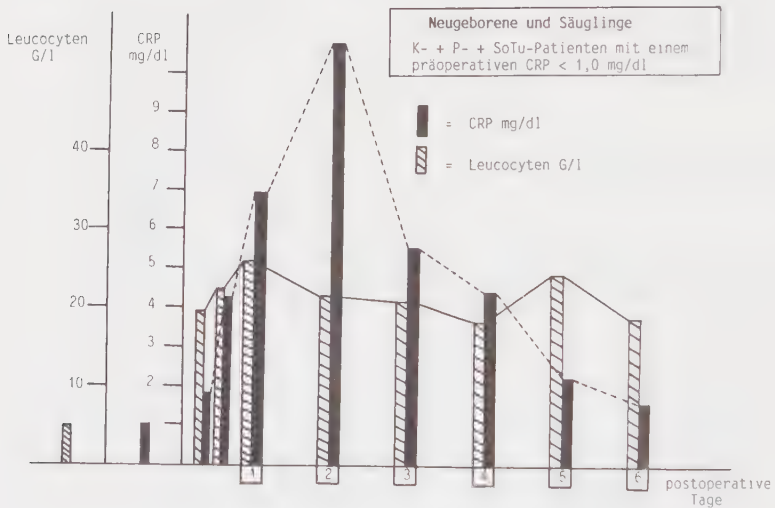


Abbildung 5 : Mittelwerte der postoperativen Leucocyten- und CRP-Werte für die Altersgruppe der Neugeborenen und Säuglinge.

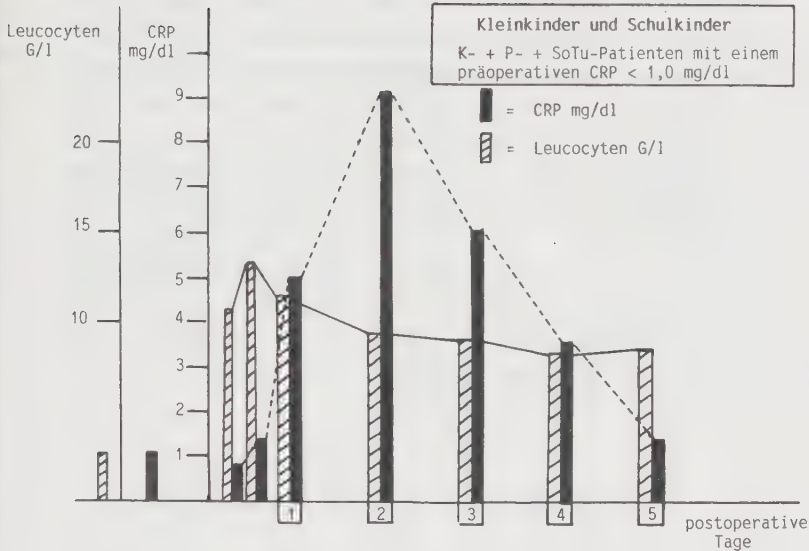


Abbildung 6 : Mittelwerte der postoperativen Leucocyten- und CRP-Werte für die Altersgruppe der Klein- und Schulkinder

Diese graphischen Darstellungen sollen nur einen qualitativen Vergleich der Leucocyten- und der CRP-Reaktion auf das operative Trauma liefern, da ein quantitativer Vergleich die Berücksichtigung altersspezifischer Normwerte für beide Vergleichsparameter erfordern würde, z.B. eine besonders differenzierte Betrachtung der Werte der Neugeborenenperiode. Sowohl bei der Patientengruppe Neugeborene und Säuglinge (67 Patienten) als auch bei der Gruppe der Klein- und Schulkinder (133 Patienten) beginnt der Anstieg der Leucocyten wenige Stunden nach der Operation und erreicht im Gegensatz zum C - reaktiven Protein sein Maximum bei Neugeborenen/Säuglingen am 1. postoperativen Tag, bei Klein-/Schulkin-

ist ab dem 2. postoperativen Tag festzustellen.

Die Leucocytenantwort bewegt sich unter Berücksichtigung altersspezifischer Referenzwerte bei globaler Betrachtung weitgehendst im jeweiligen Normbereich, während die postoperativen CRP-Serumwerte den Referenzbereich ($< 1,0$ mg/dl) deutlich übersteigen. Der durchschnittliche Maximalwert der postoperativen CRP-Serumkonzentration liegt beim 8- bis 9-fachen des Normalwertes, d.h. die CRP-Antwort auf das vorangegangene operative Trauma zeigt altersunabhängig eindeutig pathologische Werte ($> 2,0$ mg/dl).

Für den Einzelfall ist es somit wesentlich einfacher die CRP-Antwort auf das operative Trauma zu deuten als die Leucocytenantwort, da sich die Leucocytenwerte meist nur in der jeweiligen altersspezifischen Schwankungsbreite der Normalwerte bewegen.

Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergren mm/h

Tabellarische und graphische Gegenüberstellung der postoperativen CRP-Serumwerte und der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergren
(abgekürzt : BKS mm/h) :

Zeitpunkt der postoperativen Blutabnahme	Kleinkinder		Schulkinder	
	CRP mg/dl	BKS mm/h	CRP mg/dl	BKS mm/h
6 h	0,784	10 / 21	0,789	6 / 14
12 h	1,888		0,978	
1. Tag	3,667	8 / 27	3,709	12 / 33
2. Tag	6,629	27 / 58	4,073	32 / 66
3. Tag	4,775	53 / 98	3,485	30 / 59
4. Tag	2,150	42 / 80	1,718	21 / 53
5. Tag	1,890	20 / 55	1,515	26 / 52
14. Tag	0,756	22 / 45	0,899	20 / 50

Tabelle 5 : Gegenüberstellung der postoperativen CRP-Serumwerte und der Blutsenkungswerte nach Westergren für die Altersgruppe der Klein- und Schulkinder

Vergleicht man das postoperative Verhalten der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des C - reaktiven Proteins hinsichtlich ihrer Bedeutung als Verlaufsparemeter, so zeigt sich hier deutlich die Überlegenheit des C - reaktiven Proteins. Ganz offensichtlich liegt die Blutsenkung in ihrem Reaktionsvermögen hinter dem des C - reaktiven Proteins zurück und benötigt vor allem für die Rückkehr zu Normalwerten einen wesentlich längeren Zeitraum, ca. 24 Tage (58), als das C - reaktive Protein, ca. 7 Tage, oder die Leucocyten mit ca. 2 - 3 Tagen.

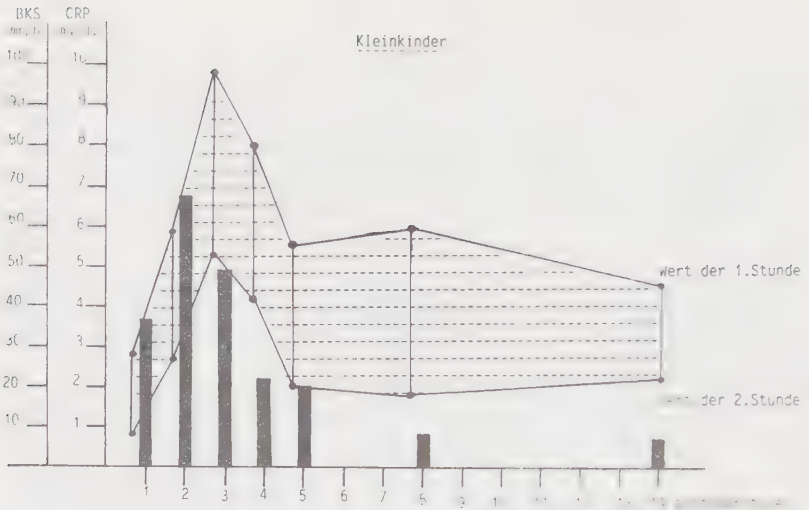


Abbildung 7 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumwerte und der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergren bei Kleinkindern

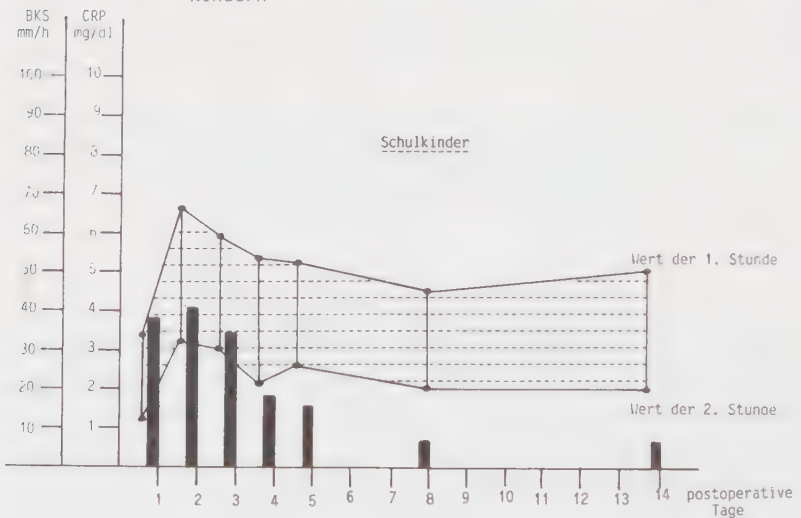


Abbildung 8 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumwerte und der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergren bei Schulkindern

5.1.4. POSTOPERATIVER VERLAUF BEI 15 PATIENTEN MIT MALIGNER ERKRANKUNG

Unter den untersuchten Patienten befanden sich 15 Patienten mit maligner Grunderkrankung :

- 6 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie
 - 4 Patienten mit Neuroblastom
 - 2 Patienten mit Wilms - Tumor
 - 2 Patienten mit Osteosarkom
 - 1 Patient mit Nebennieren - Carcinom
- Dieser Patient wurde im Abstand von 5 Wochen ein zweites Mal operiert und deshalb doppelt gezählt.

Insgesamt ergibt sich somit die Zahl von 16 Fällen mit maligner Erkrankung.

Das grundsätzliche Verhalten des C - reaktiven Proteins bei malignen Erkrankungen ist in vielen Aspekten noch ungeklärt.

Zahlreiche Untersuchungen bei Patienten mit den unterschiedlichsten malignen Erkrankungen (5,10,11,19,23,27,45,47,59,65,66,72,80,86) ergaben kein eindeutiges und zuverlässiges Verhalten des C - reaktiven Proteins. Größtenteils bewegt sich der CRP-Serumspiegel proportional zur Größe des Tumors und zur Menge des durch den Tumor zerstörten Gewebes.

Patienten, welche chemo- oder radiotherapeutisch behandelt wurden, zeigen häufig normale CRP-Werte und reagieren typisch, bezogen auf das C - reaktive Protein, bei akut-entzündlichen Prozessen (5,11,19,23). Gerade in diesen Fällen mit chemotherapeutischer Behandlung und der daraus resultierenden Knochenmarkshemmung, was letztlich eine Leucopenie und fehlende Leucocytenreaktion auf entzündliche bzw. gewebetraumatisierende Prozesse bedingt, erweist sich die Bestimmung des chemotherapeutisch nicht beeinflussbaren C - reaktiven Proteins als vorteilhaft.

Hilfreich ist das C - reaktive Protein auch bei der Überwachung mancher klinisch geheilter Fälle, da die Reaktivierung verschiedener maligner Erkrankungen mit einem Wiederansteigen des C - reaktiven Proteins im Serum verbunden sein kann (z.B. bei der Lymphogranulomatose (5)).

Den postoperativen Verlauf des CRP-Serumspiegels aller Patienten mit maligner Erkrankung und in Bezug auf ihre präoperativen CRP-Ausgangswerte ($< 1,0$ mg/dl bzw. $> 1,0$ mg/dl) zeigt folgende Graphik :

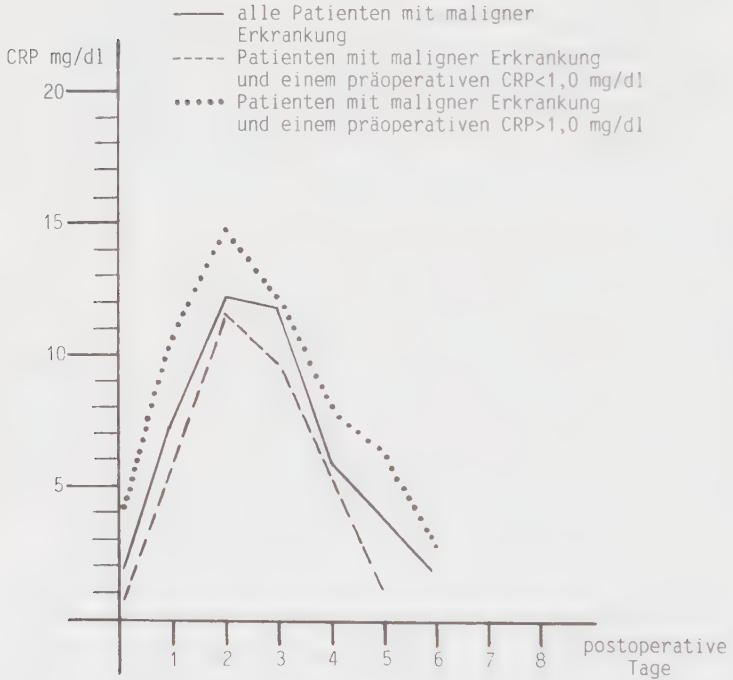


Abbildung 9 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumspiegel aller Patienten mit maligner Erkrankung; Einteilung dieser Patienten nach ihrem präoperativen CRP-Ausgangswert ($< 1,0$ mg/dl bzw. $> 1,0$ mg/dl).

Dieser graphischen Darstellung ist zu entnehmen, daß grundsätzlich auch bei Patienten mit maligner Grunderkrankung ein postoperativer CRP-Anstieg in typischer Weise nachvollziehbar ist. Es besteht hierbei kein qualitativer Unterschied der postoperativen CRP-Verlaufsmessungen zwischen Patienten mit und ohne maligne Erkrankung. Quantitativ betrachtet zeigt sich im Durchschnitt beim Vergleich zu Patienten ohne maligne Erkrankung ein höherer postoperativer Anstieg der CRP-Serumspiegel, wobei ein bereits präoperativ erhöhter CRP-Serumspiegel einen zudem noch rascheren postoperativen CRP-Anstieg bewirkt. Im letzteren Fall erreichen die postoperativen Maxima erwartungsgemäß höhere Werte als bei präoperativen Normalspiegeln (vgl. hierzu Abschnitt 5.1.1.).

CRP-Messungen sind somit auch bei Patienten mit maligner Grunderkrankung zur postoperativen Kontrolle des klinischen Verlaufes sinnvoll.

Bei genauer Analyse des postoperativen Verlaufes mußte festgestellt werden, daß drei Patienten eine Sepsis entwickelten. Da das Ziel der Untersuchung aber zunächst die Eruierung des Einflusses eines chirurgischen Traumas auf die Serumkonzentration des C - reaktiven Proteins war, sollen diese Fälle ausgeklammert werden.

Zeitpunkt der postoperativen Blutabnahme	Mittelwerte der CRP-Serumkonzentration aller Patienten mit maligner Erkrankung	
		- mit Ausnahme der Sepsispatienten
1. Tag	7,86	5,29
2. Tag	12,34	9,53
3. Tag	11,98	6,91
5. Tag	6,08	1,99
7. Tag	1,89	1,24

Tabelle 6 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumwerte aller Patienten mit maligner Erkrankung ohne bzw. unter Berücksichtigung der Fälle mit der postoperativen Komplikation einer Sepsis

Nach Elimination der Fälle mit der postoperativen Komplikation einer bakteriologisch bestätigten Sepsis, sinken die Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumkonzentrationen erwartungsgemäß in niedrigere Bereiche, der typische Verlauf der postoperativen CRP-Serumwerte wird hiervon nicht beeinflusst.

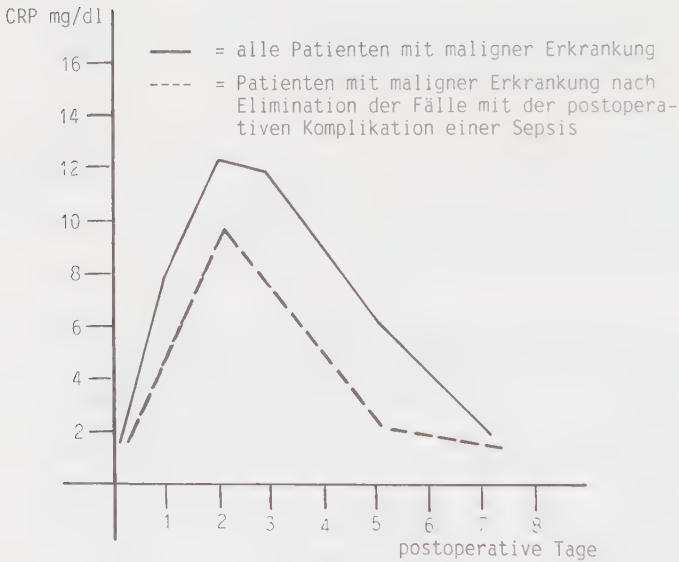


Abbildung 10 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumwerte aller Patienten mit maligner Erkrankung (—) bzw. nach Elimination der Fälle mit der postoperativen Komplikation einer Sepsis (----).

5.2. EINFLUSS DER ART DES CHIRURGISCHEN EINGRIFFES AUF DIE SERUMKONZENTRATION DES C - REAKTIVEN PROTEINS

Wohlwissend, daß eine Wertung des operativen Eingriffes hinsichtlich seiner Bedeutung für die postoperativen CRP-Serumspiegel pauschal nur bedingt möglich ist, da jeder chirurgische Eingriff individuellen Variationen unterworfen und somit patientenspezifisch ist, sollen die diesbezüglichen Beobachtungen aufgezeigt werden, so daß eine Orientierung bezüglich der postoperativ zu erwartenden CRP-Serumkonzentrationen bei einem entsprechenden chirurgischen Eingriff möglich ist. Zunächst sollen die verschiedenen Patientengruppen untersucht werden. Im darauffolgenden Abschnitt wird dann versucht, den Einfluß einzelner Operationen auf das C - reaktive Protein zu analysieren. Schließlich werden Korrelationen zwischen Operationsdauer und postoperativen CRP-Werten unabhängig bzw. abhängig von der Art des chirurgischen Eingriffes aufgezeigt.

5.2.1. POSTOPERATIVE CRP-WERTE BEI DEN VERSCHIEDENEN PATIENTENGRUPPEN

Tabellarische Übersicht und bildliche Darstellung der Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumkonzentration bei den verschiedenen Patientengruppen :

Zeitpunkt der postoperativen Blutabnahme	CRP-Konzentration mg/dl				
	K-Patient	P-Patient	S-Patient	SoTu-Patient gesamt	präop.CRP < 1,0 mg/dl
6 h	0,760	0,882	1,079	1,145	1,378
12 h	1,134	0,978	1,519	1,310	1,410
1. Tag	3,249	1,545	6,261	5,889	4,924
2. Tag	3,573	1,735	10,251	10,131	8,731
3. Tag	1,057	0,836	7,140	6,601	6,665
7. Tag	0,791	0,623	1,031	0,710	0,675

Tabelle 7 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumkonzentration für die verschiedenen Patientengruppen

Der qualitative Verlauf der postoperativen CRP-Serumkonzentrationen gestaltet sich unabhängig von der Patientengruppe in gleicher Weise (siehe Abbildung 11 nächste Seite). Das Maximum der CRP-Serumkonzentration wird jeweils am 2. postoperativen Tag erreicht. Ab dem 3. postoperativen Tag wird ein abfallender Trend beobachtet.

In quantitativer Hinsicht unterscheiden sich allerdings die einzelnen Patientengruppen deutlich, was sicherlich mit der unterschiedlichen Schwere der chirurgischen Eingriffe, d.h. mit dem unterschiedlichen Ausmaß des Gewebszerfalls, erklärt werden muß.

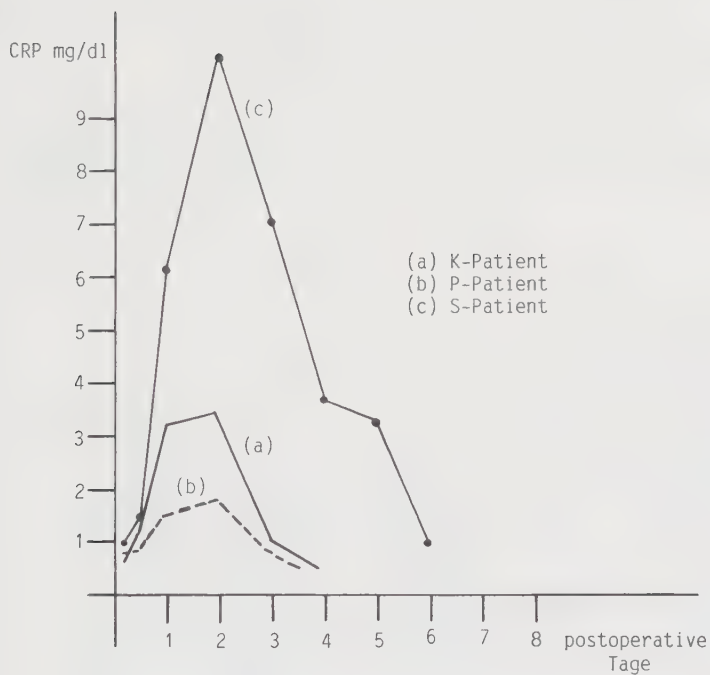


Abbildung 11 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumkonzentrationen für verschiedene Patientengruppen.

5.2.2. VERGLEICH VERSCHIEDENER OPERATIONEN BEZÜGLICH DER POST-
OPERATIVEN CRP-SERUMWERTE

Einteilung nach Operationsgebieten

Operationsgebiet	CRP-Maximalwert (Mittel- wert) am 2. postoperativen Tag
Kopf (8 Fälle)	5,600
Hals (7 Fälle)	3,600
Thorax (26 Fälle)	9,102
Skelett (7 Fälle)	5,580
Abdomen (48 Fälle)	13,498
darunter : Leber (5 Fälle)	11,600
Milz (5 Fälle)	18,692
Retroperitonealraum (2 Fälle)	10,237
Urogenitaltrakt (37 Fälle)	19,800

Tabelle 8 : Postoperative CRP-Maximas für verschiedene Operations-
gebiete

Ohne daß hierfür eine Erklärung gegeben werden kann, fallen besonders hohe postoperative Maximalwerte für Operationen im Milz- und Urogenitalbereich auf.

Betrachtung einzelner Operationen

z.B. Appendektomien, Thoraxwandplastiken, Ureterreimplantationen nach Leadbetter-Politano, Pyeloureteroplastiken nach Anderson-Hynes.

Appendektomien

Aus unserem Patientengut mußten sich 7 Patienten einer Appendektomie unterziehen.

Klinische Daten zu diesen Patienten :

		Laborwerte präoperativ		postoperativ	
			2. Tag	7. Tag	
Fall 1 : G.M., 13J männlich	CRP mg/dl	3,2	5,46	0,69	
	Leucocyten G/l	7,3	8,0	4,7	
	BKS n.W. mm/h	20/45		16/40	
Fall 2 : M.Ch., 10J weiblich	CRP mg/dl	<0,6	4,1	<0,6	
	Leucocyten G/l	13,8	8,7	6,6	
	BKS n.W. mm/h	8/19		10/16	
Fall 3 : O.A., 14J männlich	CRP mg/dl	<0,6	3,2	<0,6	
	Leucocyten G/l	10,1	7,2	6,5	
	BKS n.W. mm/h	10/26		10/20	
Fall 4 : R.M., 11J männlich	CRP mg/dl	4,61	6,9	<0,6	
	Leucocyten G/l	17,3	13,9	5,8	
	BKS n.W. mm/h	45/52		35/41	
Fall 5 : S.D., 8J männlich	CRP mg/dl	4,81	6,47	<0,6	
	Leucocyten G/l	8,6	8,4	7,6	
	BKS n.W. mm/h	50/88		40/60	
Fall 6 : N.St., 5J weiblich	CRP mg/dl	7,20	9,32	0,78	
	Leucocyten G/l	15,7	11,2	5,4	
	BKS n.W. mm/h	27/52	40/87	28/75	
Fall 7 : Sch.R., 6J männlich	CRP mg/dl	11,3	13,2	0,98	
	Leucocyten G/l	24,2	19,7	6,1	
	BKS n.W. mm/h	12/32	55/80	40/72	

Tabelle 9 : Prä- und postoperative Laborwerte für Patienten mit dem chirurgischen Eingriff Appendektomie.

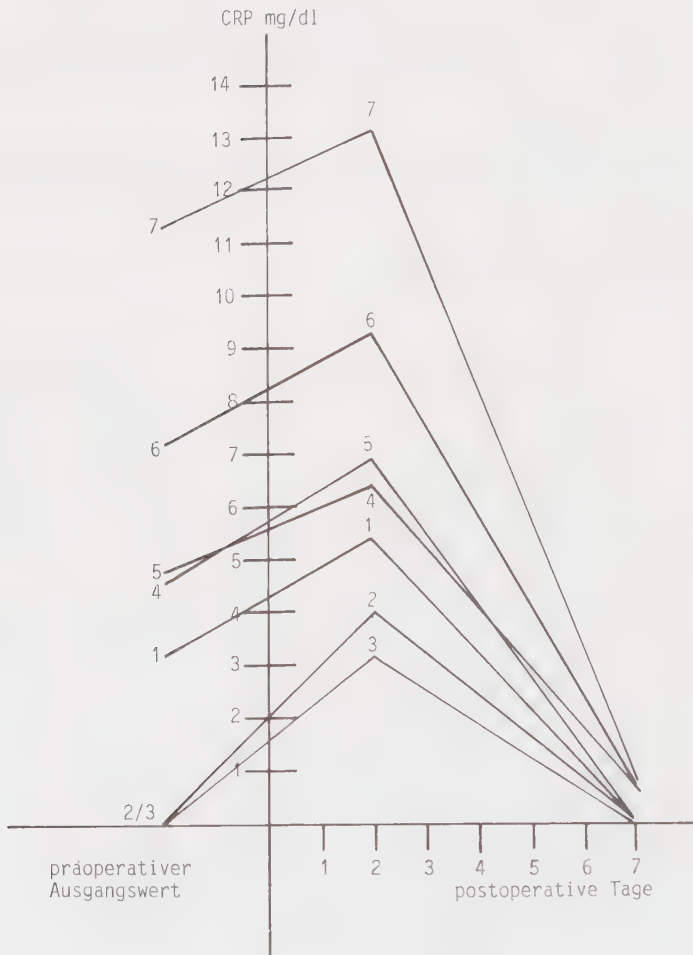


Abbildung 12 : Graphische Darstellung der prä- und postoperativen CRP-Serumwerte von den 7 appendektomierten Patienten (Fall 1 - 7).

Alle Patienten kamen mit akuter Symptomatik in die Klinik. Die präoperativen CRP-Ausgangswerte waren nicht einheitlich, da auch das Beschwerdebild individuelle Unterschiede zeigte. Je akuter die Symptomatik, desto höher die präoperativen CRP-Serumwerte (48) und in Abhängigkeit davon auch die postoperativen Maxima.

In nachfolgender Tabelle sollen den präoperativen und postoperativen CRP-Werten weitere Laborparameter, eventuelle Besonderheiten bei Klinikaufnahme (z.B. Infekt) sowie die Histologie des Operationspräparates gegenübergestellt werden.

präoperative Laborwerte	Aufnahmebefund; Histologie	postoperative Laborwerte nach ca. 1 Woche
Fall 1 : CRP mg/dl 3,2 Leuco G/L 7,3 BKS mm/h 20/45	phlegmonöse A. mit Periapendicitis, keine Perforation	CRP mg/dl 0,69 Leuco G/l 4,7 BKS mm/h 16/40
Fall 2 : CRP mg/dl 0,6 Leuco G/l 13,8 BKS mm/h 8/19	kein Anhalt für eine phlegmonöse oder ulceröse Entzündung	CRP mg/dl 0,6 Leuco G/l 6,6 BKS mm/h 10/16
Fall 3 : CRP mg/dl 0,6 Leuco G/l 10,1 BKS mm/h 10/26	vgl. Fall 2 Histologie	CRP mg/dl 0,6 Leuco G/l 7,5 BKS mm/h 10/20
Fall 4 : CRP mg/dl 4,61 Leuco G/l 17,3 BKS mm/h 45/52	vgl. Fall 1 Histologie	CRP mg/dl 0,6 Leuco G/l 5,8 BKS mm/h 35/41
Fall 5 : CRP mg/dl 4,81 Leuco G/l 8,6 BKS mm/h 50/88	seit 3 Tagen Husten; vgl. Fall 2 Histologie	CRP mg/dl 0,8 Leuco G/l 6,1 BKS mm/h 40/60
Fall 6 : CRP mg/dl 7,2 Leuco G/l 15,7 BKS mm/h 27/52	Husten und Schnupfen; chronische A.; zusätzlich: signifikant erhöhter Titer gegen Yersinia enterocolitica Typ 03	CRP mg/dl 0,78 Leuco G/l 5,4 BKS mm/h 28/75
Fall 7 : CRP mg/dl 11,3 Leuco G/l 24,2 BKS mm/h 12/35	A. perforata; ulceröse, phlegmonöse, eitrig, perforierte A.	CRP mg/dl 0,98 Leuco G/l 6,1 BKS mm/h 40/72

Tabelle 10 : Klinische Daten und Laborbefunde prä- und postoperativ bei Patienten mit Appendektomien (A. = Appendicitis)

Das C - reaktive Protein korreliert am besten mit dem histologischen Befund des Operationspräparates - je fortgeschrittener das Stadium der Entzündung, desto höher die ermittelten CRP-Serumwerte -, wenn der CRP-Serumwert nicht aufgrund zusätzlicher krankhafter Prozesse, z.B. Infektionen des Nasenrachenraumes (siehe Fallbeispiel 5), beeinflußt wird. Bei allen Patienten gestaltete sich der operative und postoperative Verlauf komplikationslos. Dies zeigt sich deutlich im postoperativen Abfall der CRP-Serumwerte. Wie die Kontrollen nach einer Woche zeigen, waren sämtliche CRP-Serumwerte wieder im Normbereich $< 1,0$ mg/dl. Parallel dazu verhielten sich die präoperativ größtenteils ebenfalls erhöhten Leucocytenwerte. Dagegen war die Blutsenkungsgeschwindigkeit in allen Fällen mit pathologischen präoperativen Werten auch nach einer Woche noch deutlich beschleunigt. Diese Beobachtungen bestätigen wiederum die sinnvolle Anwendung von CRP-Messungen als klinischen Verlaufsparemeter.

Thoraxwandplastiken

Eine Brustwandkorrektur wurde bei 9 Patienten mit Trichterbrust und 3 Patienten mit Kielbrust durchgeführt.

Da diese Operationen elektive Eingriffe darstellen, waren die Patienten bei Aufnahme gesund und die präoperativen CRP-Werte dementsprechend im Normbereich $< 1,0$ mg/dl.

Die zwischen 50 und 150 Minuten dauernden Operationen wurden jeweils unter Antibiotikaphylaxe durchgeführt und verliefen in allen Fällen komplikationslos.

Nachfolgend werden die prä- und postoperativen Laborparameter dieser Patienten einander gegenübergestellt.

		Laborparameter		
		präoperativ	postoperativ	
			2. Tag	7. Tag
Fall 1 : J.D., 3J männlich	CRP mg/dl	0,6	6,76	0,6
	Leuco G/l	5,5	8,2	7,1
	BKS mm/h	4/8		26/42
Fall 2 : B.M., 14J männlich	CRP mg/dl	0,6	7,41	0,6
	Leuco G/l	5,6	8,3	7,5
	BKS mm/h	5/7		25/64
Fall 3 : D.M., 13J männlich	CRP mg/dl	0,91	6,98	0,71
	Leuco G/l	4,3	7,0	5,6
	BKS mm/h	2/5		40/63
Fall 4 : T.D., 13J männlich	CRP mg/dl	0,6	8,1	0,6
	Leuco G/l	6,2	9,9	6,4
	BKS mm/h	12/26		52/76
Fall 5 : W.P., 12J weiblich	CRP mg/dl	0,6	6,3	0,6
	Leuco G/l	5,0	7,4	5,4
	BKS mm/h	2/11	22/56	25/52
Fall 6 : T.R., 8J männlich	CRP mg/dl	0,62	6,14	0,6
	Leuco G/l	7,8	11,1	7,6
	BKS mm/h	5/12		18/42
Fall 7 : S.C., 16J männlich	CRP mg/dl	0,68	8,93	0,81
	Leuco G/l	7,2	8,1	5,8
	BKS mm/h	7/17		32/52
Fall 8 : H.A., 9J weiblich	CRP mg/dl	0,6	7,9	1,1
	Leuco G/l	5,9	13,3	6,8
	BKS mm/h	4/8	31/59	44/71
Fall 9 : H.G., 12J männlich	CRP mg/dl	0,6	6,65	0,97
	Leuco G/l	7,3	11,5	6,2
	BKS mm/h	2/4		75/81
Fall 10: J.A., 9J männlich	CRP mg/dl	0,61	5,78	0,61
	Leuco G/l	4,7	12,0	5,9
	BKS mm/h	2/6		16/29
Fall 11: K.L., 5J männlich	CRP mg/dl	0,68	8,83	0,63
	Leuco G/l	8,6	12,2	8,4
	BKS mm/h	7/11		25/57
Fall 12: L.R., 13J männlich	CRP mg/dl	0,6	7,3	0,7
	Leuco G/l	8,9	7,9	6,4
	BKS mm/h	2/5		21/37

Tabelle 11 : Prä- und postoperative Laborparameter der Patienten mit
Thoraxwandplastik

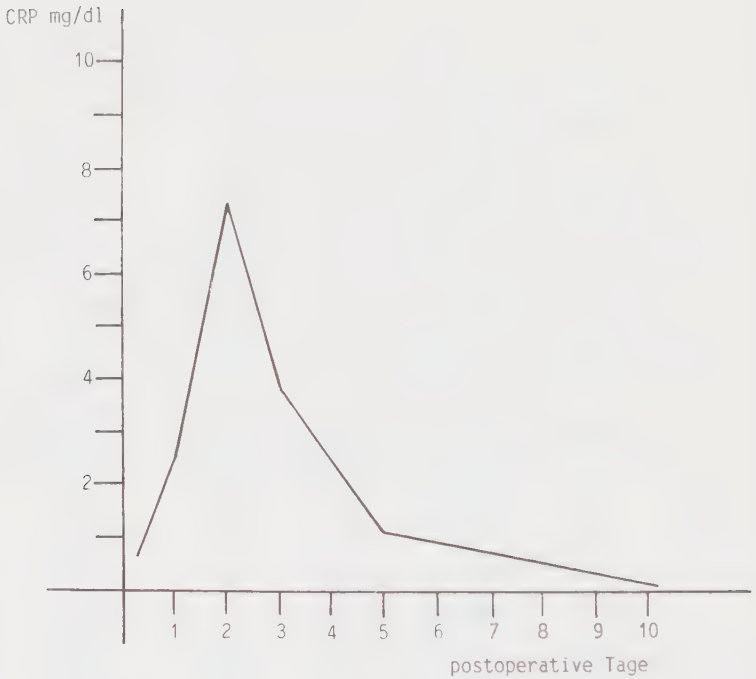


Abbildung 13 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumkonzentrationen bei Patienten mit Thoraxwandplastik

Auch bei diesen Patienten findet sich der typische postoperative Verlauf der CRP-Serumkonzentration. Die Abweichung der CRP-Verlaufskurven der einzelnen Patienten unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Operationsdauer von dieser Mittelwertskurve war nicht signifikant, so daß nach Berechnung der Mittelwerte für diese 12 Patienten mit dem operativen Eingriff einer Brustwandkorrektur ein maximaler CRP-Serumspiegel von $7,3 \pm 0,868$ mg/dl am 2. postoperativen Tag als Erwartungswert bezeichnet werden kann.

Im Vergleich zu den vorangehend beschriebenen Appendektomien ist die Streubreite der postoperativen CRP-Maxima nur minimal. Die Begründung hierfür liegt darin, daß bei den Brustwandkorrekturen der CRP-Spiegel nur als Antwort auf den gewebetraumatisierenden operativen Eingriff zu interpretieren ist, während bei den Appendektomien als zusätzlicher Faktor der in unterschiedlicher Ausprägung vorliegende entzündliche Prozeß von Bedeutung ist.

Die Leucocyten und die Blutsenkungsgeschwindigkeit antworten ebenfalls mit einem Anstieg der Werte auf das chirurgische Trauma. Die Rückkehr zu Normwerten erfolgt wie bekannt bei den Leucocyten rasch, bei der Blutsenkungsgeschwindigkeit hingegen extrem langsam, so daß eine Woche nach der Operation noch deutlich pathologische Werte registriert werden.

Ureterreimplantationen nach Leadbetter-Politano und Pyeloureteroplastiken nach Anderson-Hynes

Nachfolgende Abbildungen zeigen die charakteristischen postoperativen CRP-Verlaufskurven für 16 Patienten mit einer Ureterreimplantation nach Leadbetter-Politano und 6 Patienten mit einer Pyeloureteroplastik nach Anderson-Hynes.

Für die erste Gruppe lag das Maximum des Mittelwertes des postoperativen CRP-Anstieges bei durchschnittlich 15,305 mg/dl, für die zweite Gruppe bei 12,660 mg/dl.

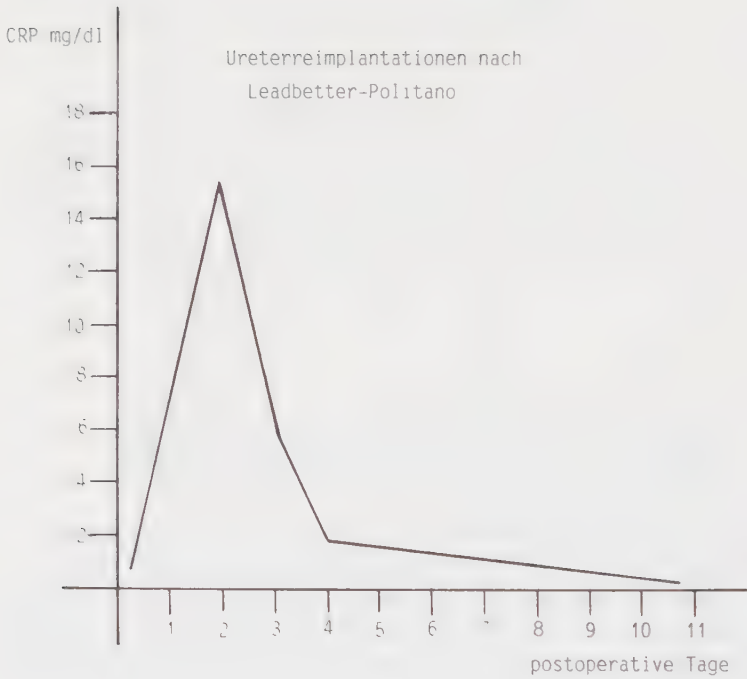


Abbildung 14 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumkonzentrationen für Patienten mit Ureterreimplantationen nach Leadbetter-Politano.

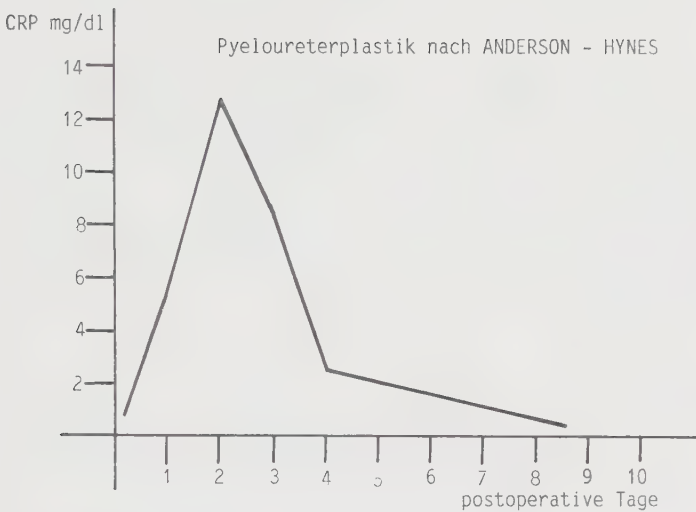


Abbildung 15 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumwerte für Patienten mit Pyeloureteroplastik nach Anderson-Hynes.

Diese vom Operationsgebiet und von der Klinik her vergleichbaren chirurgischen Eingriffe sind mit postoperativ stark ansteigenden CRP-Serumwerten verbunden, durchschnittlich 12 - 16 mg/dl am 2. postoperativen Tag, während z.B. das mittlere Maximum nach einer Appendektomie bei 6,95 mg/dl liegt.

Der komplikationslose Verlauf zeigt sich auch hier im Abfall der postoperativen CRP-Serumwerte nach ca. 5 Tagen auf Werte < 1,9 mg/dl mit weiter sinkender Tendenz.

5.2.3. KORRELATION DER OPERATIONSDAUER MIT DEM POSTOPERATIVEN CRP-ANSTIEG

Von der Überlegung ausgehend, daß die Dauer eines chirurgischen Eingriffes ebenfalls das Ausmaß des Gewebeerfalles und damit die Höhe der CRP-Serumkonzentration beeinflusst, wurden die postoperativen CRP-Werte auf diesen Aspekt hin untersucht.

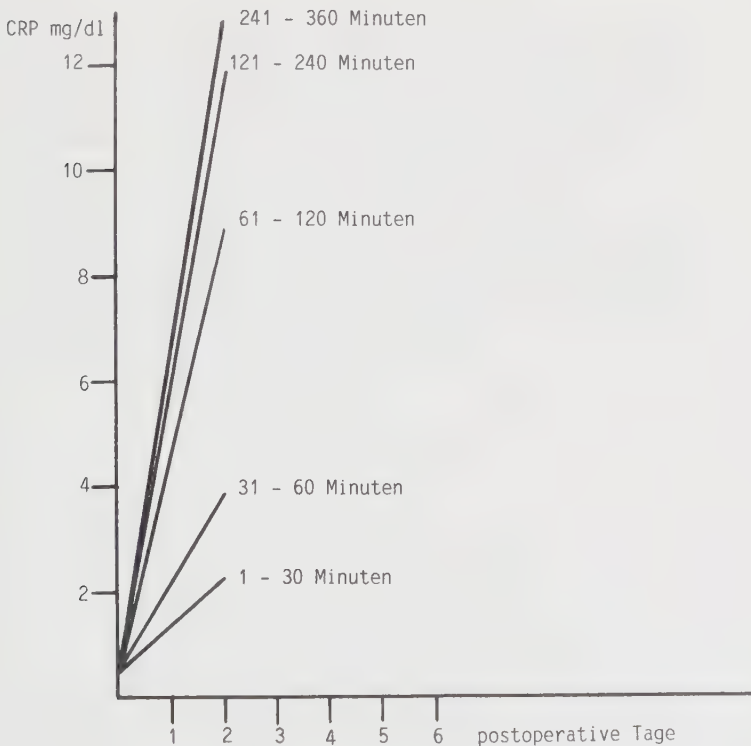
Tabelle der postoperativen CRP-Serumwerte in Abhängigkeit von der Operationsdauer:

Zeitpunkt der postoperativen Blutabnahme	Operationsdauer, in Minuten						
	1-30	31-60	61-120	121-240	241-360	1-60	61-360
6h	0,662	0,763	1,362	0,985	0,672	0,713	1,154
12h	0,640	1,136	1,849	2,034	3,178	0,901	2,353
1.Tag	1,442	3,502	5,152	7,125	9,875	2,744	6,186
2.Tag	2,322	3,962	8,982	11,802	12,688	3,480	10,576
3.Tag	1,095	3,636	6,083	9,800	10,014	3,124	7,570
4.Tag	0,650	2,738	3,554	4,731	2,290	2,141	3,957
5.Tag	0,687	1,127	2,928	3,513	2,135	0,907	2,854
Nach einer Woche liegen alle CRP-Meßwerte wieder im Normbereich < 1,0 mg/dl.							
Fallzahlen nach Patientengruppen aufgeschlüsselt :							
K-Patient	21	14	5				
P-Patient	20	18	4				
SoTu-Patient	5	27	65	31	7		
	46	59	74	31	7	105	112

Tabelle 12 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Operationsdauer.

Die Auflistung zeigt eine deutliche Korrelation zwischen der Operationsdauer und den postoperativ gemessenen CRP-Serumwerten. Das CRP-Maximum am 2. postoperativen Tag liegt umso höher, je länger die Dauer des vorangegangenen Eingriffes war. Beispielsweise liegt das Maximum bei einer Operationsdauer unter einer Stunde bei ca. 4 mg/dl, bei einer Operationsdauer bis zu zwei Stunden bereits bei ca. 9 mg/dl.

Ein unter Berücksichtigung der Art des operativen Eingriffes in Korrelation zur Operationsdauer festgestellter übermäßiger postoperativer CRP-Anstieg könnte dann schon unter Kenntnisnahme der individuellen CRP-Ausgangswerte als Warnsignal für eventuelle Komplikationen gewertet werden und auf jeden Fall zu einer intensiven Beobachtung des Patienten Veranlassung geben.



Legende zu Abbildung 16, Seite 49 : Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumkonzentrationen in Korrelation zur Operationsdauer

Zusammenfassend läßt sich festhalten :

Der postoperative Verlauf der CRP-Serumwerte, insbesondere die Höhe des Maximums am 2. postoperativen Tag, zeigt Korrelationen zu

1. der Art des chirurgischen Eingriffes (z.B. Thorax, Abdomen)
2. der Dauer des chirurgischen Eingriffes.

5.3. DIE BEDEUTUNG DES C - REAKTIVEN PROTEINS ALS FRÜHINDIKATOR UND VERLAUFSPARAMETER FÜR POSTOPERATIV AUFTRETENDE KOMPLIKATIONEN INNERHALB VON 14 TAGEN NACH DEM CHIRURGISCHEN EINGRIFF

Wie bereits beschrieben, verändert sich der charakteristische Verlauf der postoperativen CRP-Serumwerte beim Eintreten von akut entzündlichen Komplikationen. Innerhalb von Stunden können die Serumspiegel bis auf das 1000fache des Ausgangswertes ansteigen (14,74). Das C - reaktive Protein stellt hierfür einen empfindlichen, wenngleich unspezifischen Frühindikator dar. Auch als Verlaufsparemeter des gestörten Heilungsprozesses ist das C - reaktive Protein bestens geeignet. Unter täglicher Kontrolle der CRP-Serumwerte kann beispielsweise eine angesetzte Antibiotikatherapie hervorragend gesteuert werden, bzw. Resistenzen frühzeitig erkannt werden.

Anhand von einzelnen Fällen soll diese besondere Bedeutung des C - reaktiven Proteins veranschaulicht werden. Von den während ihres stationären Aufenthaltes beobachteten Patienten bekamen zwei innerhalb der ersten beiden Wochen nach der Operation eine bakterielle Sepsis und zwei Patienten erkrankten an einer Pneumonie.

Sämtliche CRP-Bestimmungen wurden so durchgeführt, daß Therapie und Verlauf durch die behandelnden Ärzte nicht aufgrund der CRP-Werte beeinflusst wurden, und die Bedeutung von zusätzlichen CRP-Bestimmungen retrospektiv jeweils anhand eines Vergleiches des klinischen Verlaufs mit den CRP-Verlaufskurven aufgezeigt werden kann.

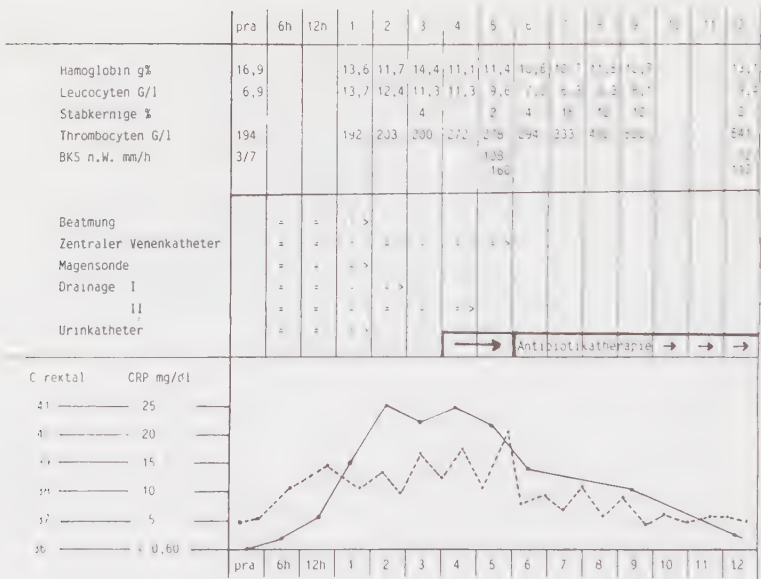
5.3.1. POSTOPERATIVE SEPSIS

Fall 1 : S. H.-H., 17 Jahre, männlich

Diagnose : Z.n. mehreren Operationen sowie Chemotherapie bei
Nebennierencarcinom

Jetzt : Metastasen im Mediastinum und in der rechten Lunge

Operation : Exstirpation der mediastinalen Metastase,
Resektion des 1. und 2. Lungensegmentes rechts
- komplikationsloser Eingriff



Nach der Operation wurden ständig erhöhte Temperaturen bzw. Fieber, am 5. postoperativen Tag plötzlich über 40°C ansteigend, beobachtet. Die an diesem Tag bestimmte Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergren war auf 108 mm in der ersten Stunde und 160 mm in der zweiten Stunde beschleunigt. In der ebenfalls an diesem Tag abgenommenen Blutkultur und bei der Untersuchung der Venenkatheterspitze (Vena jugularis interna - Katheter) fand sich *Staphylococcus epidermidis*.

Diesem klinischen Verlauf einer postoperativen Sepsis entspricht der Verlauf der CRP-Serumwerte, ausgehend von einem präoperativen Normalwert < 1,0 mg/dl, trotz des malignen Geschehens. Nach dem 2. postoperativen Tag blieben die CRP-Serumspiegel enorm hoch und zeigten erst zwei bis drei Tage nach dem Einsatz einer entsprechenden Antibiotikatherapie abfallende Tendenz. Anhand dieses für eine postoperative infektiöse und/oder nekrotische Komplikation typischen Verlaufes der CRP-Serumkonzentrationen hätte man bereits am 3. postoperativen Tag den Verdacht auf eine Komplikation hegen können, welcher sich dann am 4. postoperativen Tag eindeutig bestätigte.

Das weiße Blutbild zeigte im Vergleich zum C-reaktiven Protein in diesem Fall erst ab dem 7. postoperativen Tag eindeutig Veränderungen im Sinne einer Linksverschiebung.

Die Schwere des Krankheitsbildes bei Unklarheit über dessen Ursache - Abszess, Sepsis, etc. - veranlaßte die behandelnden Ärzte dazu, am 4. postoperativen Tag eine antibiotische Blindtherapie anzusetzen, welche nach Kenntnis des Erregers modifiziert wurde. Den Erfolg dieser Therapie kann man an den rapide abfallenden CRP-Werten ablesen, ebenso an den, wenn auch weniger dramatisch abfallenden Leucocytenwerten, während sich im Differentialblutbild der infektiöse Prozeß noch mehrere Tage widerspiegelte. Die Temperaturen kehrten hingegen erst nach ca. 8 Tagen und die Blutsenkungsgeschwindigkeit erst nach etwa drei Wochen wieder in den Normbereich zurück.

Das C - reaktive Protein hätte sich somit in diesem Fall als Frühindikator postoperativer Infektionen geeignet.

Das hohe Fieber war zunächst etwas auffälliger als die CRP-Werte, da die Manifestation der postoperativen Komplikation zeitlich mit dem operativ bedingten CRP-Anstieg zusammenfiel, doch muß man in diesem Zusammenhang differentialdiagnostisch auch Tumorfieber bzw. Resorptionsfieber in

Erwägung ziehen.

Als Verlaufsparemeter zeigte sich der CRP-Serumspiegel in diesem Fall den anderen Laborparametern bzw. klinischen Parametern überlegen.

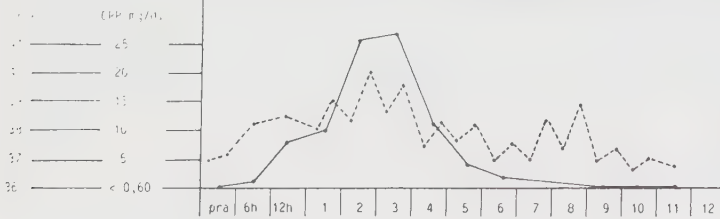
Fall 2 : G.A., 7 Monate, weiblich

Diagnose : Z.n. Omphalocele mit Leberprolaps

Operation : Bauchwandplastik

- Operationsverlauf komplikationslos

	pra	6h	12h	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Hämoglobin g/l	14,3	14,8		11,3	10,0	12,4	11,5			11,4			11,9	11,8	
Leucocyten G/l	12,5	9,8		8,7	8,6	7,6	7,7			17,4			16,8	11,7	
Stabkernige %						12				7			4		
Thrombocyten G/l	510	356		183	280	162	140			366			871	793	
BKS n.W. mm/h							112/ 140						92/ 108		
Bestimmung	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zentraler Venenkatheter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Drainage I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Magensonde	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinkatheter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Antibiotikabehandlung → → → →															



3. postoperativer Tag Blutkultur : Staphylococcus aureus
 6. postoperativer Tag Tubusspitze: Streptococcus viridans
 Escherichia coli

Ausgehend von einem präoperativen Normalwert $< 1,0 \text{ mg/dl}$, zeigt das C - reaktive Protein postoperativ die typische Konzentrationszunahme bis zu einem Maximalwert am 2. postoperativen Tag, welcher in diesem Fall erstaunlich hoch bei 25 mg/dl liegt. Am 3. postoperativen Tag tritt dann zudem der zu erwartende Konzentrationsabfall nicht ein, ganz im Gegenteil, es ist ein weiterer Anstieg der CRP-Serumwerte zu verzeichnen. Das weiße Differentialblutbild zeigt zu dieser Zeit eine Linksverschiebung, die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist stark beschleunigt und die Thrombocyten sind stark abgefallen (Thrombocytensturz). In der Blutkultur wird *Staphylococcus aureus* nachgewiesen, drei Tage später an der Tubusspitze vergrünende Streptococcen und *Escherichia coli*.

Die sich postoperativ entwickelnde Sepsis zeigt sich in diesem Fall, bezogen auf das C - reaktive Protein, an einem am 3. postoperativen Tag noch weiter ansteigenden CRP-Serumwert, latent vermutlich bereits in dem besonders hohen Serumwert des 2. postoperativen Tages.

Der weitere Verlauf spiegelt das gute Ansprechen der Erreger auf die verabreichten Antibiotika wider und wird von einem rapiden Abfall der CRP-Serumkonzentration begleitet. Das weiße Blutbild normalisiert sich nach ca. 8 Tagen, während die Blutsenkungsgeschwindigkeit wie bekannt fast 4 Wochen dazu benötigt.

Auch in diesem Fall erweist sich das C - reaktive Protein als guter Frühindikator und Verlaufsparemeter bezüglich einer postoperativen bakteriellen Sepsis.

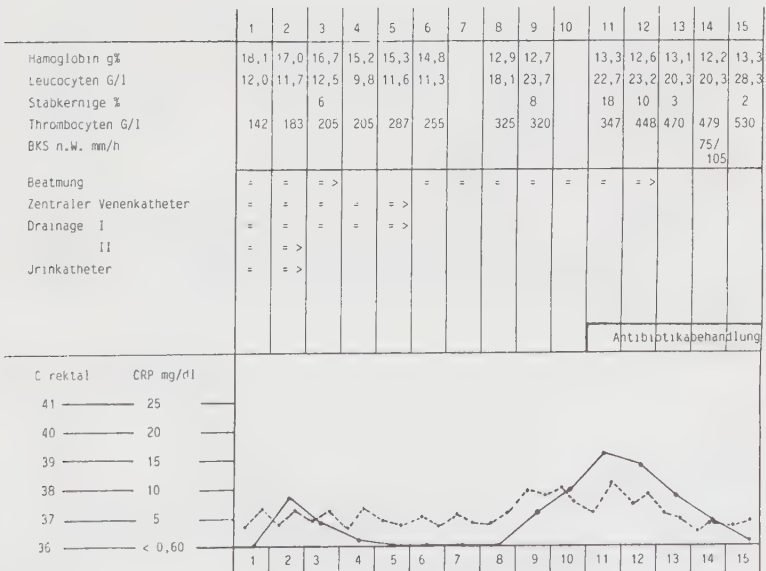
5.3.2. POSTOPERATIVE PNEUMONIE

Fall 1 : W.L., 1 Tag, weiblich, Neugeborenen-Notfallverlegung

Diagnose : Oesophagusatresie Typ Vogt IIb

Analatresie mit vestibulärer Fistel

Operation : Gastrostomie, Thorakotomie mit Oesophagusanastomose
und Fisteldurchtrennung, Analfistelbougieung
- komplikationsloser Eingriff



11.postoperativer Tag : Röntgen Thorax : Pneumonie beidseits

Zunächst gestaltete sich der postoperative Verlauf problemlos, auch die CRP-Serumwerte zeigten das typische postoperative Verhalten.

Ab dem 8. postoperativen Tag fielen jedoch klinisch ansteigende Temperaturen auf und parallel dazu war ein Anstieg der CRP-Serumwerte zu verzeichnen. Eine am 11. postoperativen Tag durchgeführte Thoraxröntgenaufnahme zeigte eine beidseitige Pneumonie.

Von radiologischer Seite vermutete man eine virale Genese, da die röntgenologischen Verlaufskontrollen trotz der Gabe von Antibiotika nur eine langsame Besserung zeigten. Bei Betrachtung der CRP-Serumwerte und der Leucocyten mit Differenzierung wäre hingegen eine bakterielle Ursache anzunehmen, da virale Infektionen in der Regel keinen relevanten CRP-Anstieg verursachen (25,40). Zudem spricht der rasche Abfall der CRP-Serumkonzentrationen im Rahmen der Antibiotikatherapie eindeutig für einen Erfolg dieser Therapie.

Gerade bei Früh- und Neugeborenen hat das C - reaktive Protein als Entzündungsmarker eine hervorragende Bedeutung (24,35,49,50,63) :

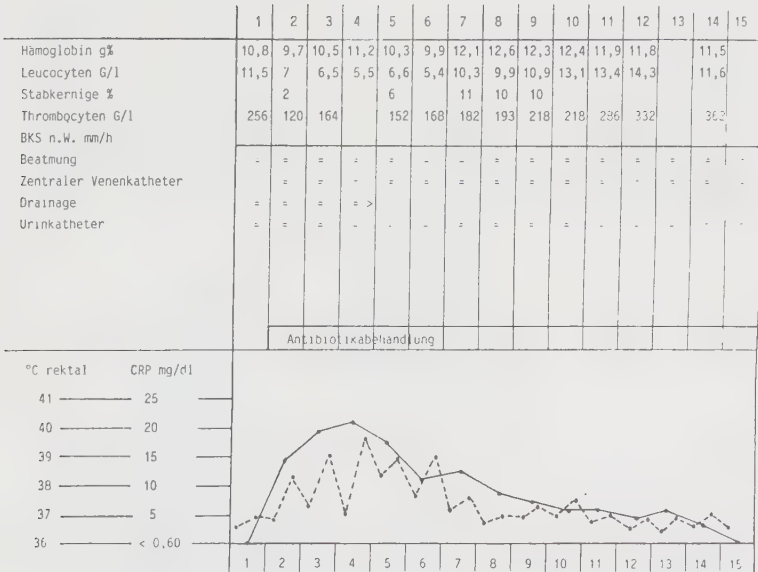
- auch Früh- und Neugeborene bilden CRP
- es wird infolge Transfusionen und Lebensalter als einziges Akute-Phase-Protein nicht erhöht
- CRP ersetzt die Blutsenkungsgeschwindigkeit in diesem Alter auch in der Heilungsphase vollwertig.

Dieses Fallbeispiel verdeutlicht den zusätzlichen Nutzen der CRP-Bestimmung für die Therapie bezüglich der Differentialdiagnose bakterieller und viraler Infektionen (42).

Fall 2 : F.D., 16 Jahre, weiblich

Diagnose : Kardiainsuffizienz mit peripherer Oesophagusstenose
(chronisches Ulcus)

Operation : Retrooesophageale Hiatusplastik, Gastropexie,
Fadenlegung
- Operationsverlauf komplikationslos



3. postoperativer Tag Trachealsekret : wenig Staphylococcus aureus, Enterobacter agglomerans,
Escherichia coli, Candidasproßpilze
11. postoperativer Tag Trachealsekret : Rachenflora, viel Pseudomonas aeruginosa, grampositive
Kokken - vermutlich Enterokokken

Innerhalb der ersten postoperativen Stunden entwickelte sich unter der Beatmung ein Spannungspneumothorax links, am 2. postoperativen Tag erforderte eine zeitweise Schnappatmung und Zyanose eine Umintubation. Am 3. und 4. postoperativen Tag kletterten die Temperaturen auf über 39°C.

Der radiologische Befund der Thoraxaufnahme lautete zu diesem Zeitpunkt: Pneumothorax beidseits, Postexpansionslungenödem, V.a. Aspirationspneumonie.

Die Serumkonzentrationen des C - reaktiven Proteins gehen der Verschlechterung dieses Zustandes parallel und bekräftigen somit die Diagnose einer eingetretenen infektiösen Komplikation, hier in Form einer Aspirationspneumonie.

Die als Monotherapie am 2. postoperativen Tag vorsorglich angesetzte Antibiotikatherapie wurde am 4. postoperativen Tag auf eine Dreierkombination erweitert und daraufhin zeigten die CRP-Werte abfallende Tendenz, parallel mit der Besserung des klinischen Bildes.

Die prompte Reaktion des C - reaktiven Proteins einerseits als Indikator für das Eintreten einer infektiösen Komplikation und andererseits als Verlaufparameter einer adäquaten Therapie bestätigt wiederum den Nutzen der CRP-Serumbestimmungen als effektiven Verlaufparameter.

5.3.3. HARNWEGSINFEKTIONEN

Von 9 Patienten mit pathologischen Urinbefunden innerhalb der ersten acht postoperativen Tage wurden die CRP-Serumwerte und die sich hieraus ergebenden korrelierenden CRP-Veränderungen untersucht.

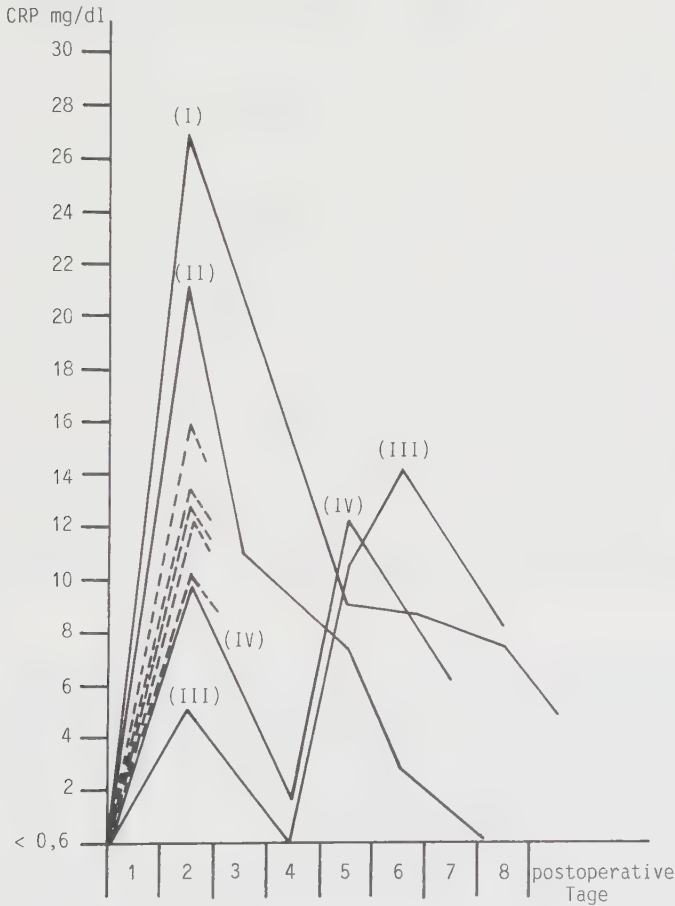


Abbildung 21.: Mittelwerte der postoperativen CRP-Serumwerte bei Patienten mit nachgewiesenem Harnwegsinfekt

Alle CRP-Verlaufskurven zeigen zunächst den charakteristischen Verlauf mit einem Maximum am 2. postoperativen Tag. Bei weiterer Beobachtung heben sich dann 4 Fälle deutlich ab. Korreliert man den Kurvenverlauf mit den entsprechenden Urinbefunden, so zeichnet sich folgendes ab: Bei den 5 Patienten mit typisch verlaufenden CRP-Serumkurven (-----) wurde aufgrund des Urinbefundes der Verdacht auf einen Harnwegsinfekt geäußert (Leucocyten $> 50/\text{mm}^3$ Urin, Bakterien ++), welcher sich aber in der bakteriologischen Urinuntersuchung nicht bestätigte (Keimzahl $< 100\,000/\text{ml}$ Urin).

Bei den Patienten I mit IV (———), welche ihre CRP-Serumwerte betreffend, entweder durch einen besonders hohen postoperativen Serumspiegel am 2. postoperativen Tag oder durch einen erneuten Anstieg der CRP-Serumwerte charakterisiert sind, wurden jeweils mehr als 100 000 Keime pro ml Urin nachgewiesen.

Bei Fall I stammte die untersuchte Urinprobe vom Aufnahmetag, d.h. der pathologische Urinbefund bestand schon präoperativ. Würde man diesen Fall ohne Kenntnis des vorliegenden Harnwegsinfektes betrachten, so müßte man aufgrund des ungewöhnlich hohen postoperativen CRP-Anstieges den Verdacht auf eine postoperative Komplikation äußern.

Bei Fall II konnten ebenfalls bereits präoperativ Bakterien im Spontanurin nachgewiesen werden, gezählt wurden allerdings nur 2000 Escherichia coli - Bakterien pro ml Urin. Am 3. postoperativen Tag war deren Zahl bereits auf über 100 000/ml Urin angestiegen. Auch bei diesem Patienten ist ein besonders hoher Gipfelwert am 2. postoperativen Tag zu verzeichnen.

Bei Fall III wurden die pathologischen Keime im Katheterurin des 6. postoperativen Tages nachgewiesen. Das C - reaktive Protein zeigte hier bereits nach dem 4. postoperativen Tag steigende Tendenz, nachdem der durch die vorangegangene Operation bedingte Anstieg bereits wieder abgeklungen war. Hieraus hätte sich ein frühzeitiger Hinweis auf eine infektiöse postoperative Komplikation ergeben.

Bei Fall IV wurden am 5. postoperativen Tag $> 100\,000$ Staphylococcus epidermidis - Bakterien pro ml Katheterurin ermittelt, auch hier zeigte das C - reaktive Protein parallel dazu einen zweiten Anstieg der Serumkonzentration.

Klinisch war der postoperative Verlauf bei allen Patienten komplikationslos. Temperaturerhöhungen wurden gegebenenfalls antipyretisch behandelt. Eine antibiotische Abdeckung war bei 7 Patienten bereits vom Operationstag an erfolgt bzw. wurde erforderlichenfalls angesetzt.

Zusammenfassend läßt sich bei den hier untersuchten Fällen mit Harnwegsinfektion feststellen :

- bei Keimzahlen über 100 000/ml Urin konnte immer eine signifikante CRP-Erhöhung beobachtet werden;
- während die Fälle mit Leucocyturie, aber Keimzahlen < 100 000/ml Urin keine Besonderheiten aufwiesen, was auch in der Regel dem klinischen Bild entspricht.

Auch bei infektiösen postoperativen Komplikationen im Bereich des Urogenitaltraktes erweist sich das C - reaktive Protein als guter Indikator und Verlaufsparemeter (28,30,31,43).

5.4. DIE NÜTZLICHKEIT VON CRP-BESTIMMUNGEN IN EINIGEN BESONDEREN KLINISCHEN FÄLLEN

Anhand einiger ausgewählter Fälle soll die Zweckmäßigkeit von CRP-Bestimmungen unter weiteren klinisch relevanten Aspekten herausgestellt werden. Es handelt sich einerseits um die Bedeutung des C - reaktiven Proteins als klinischer Verlaufsparemeter auch über den 14. postoperativen Tag hinaus, also für einen Zeitraum, welcher bezüglich der CRP-Werte in keinem Zusammenhang mehr mit dem vorangegangenen operativen Eingriff steht. Untersucht werden hierzu drei Fälle mit Sepsis.

Des weiteren soll das Verhalten der CRP-Werte im Hinblick auf einen zweiten operativen Eingriff zwei Tage nach der ersten Operation aufgezeigt werden.

Interessant erscheint auch die Beobachtung des C - reaktiven Proteins bei einem Patienten mit Anastomoseninsuffizienz nach Anus praeter - Rückverlagerung.

Letztlich soll noch ein Patient mit EMG - Syndrom (= Exomphalus - Makroglossie - Gigantismus - Syndrom) während seines stationären Aufenthaltes beobachtet werden, da es hier zu einer Sepsis und Aspirationspneumonie mit auffälligen CRP-Veränderungen kam.

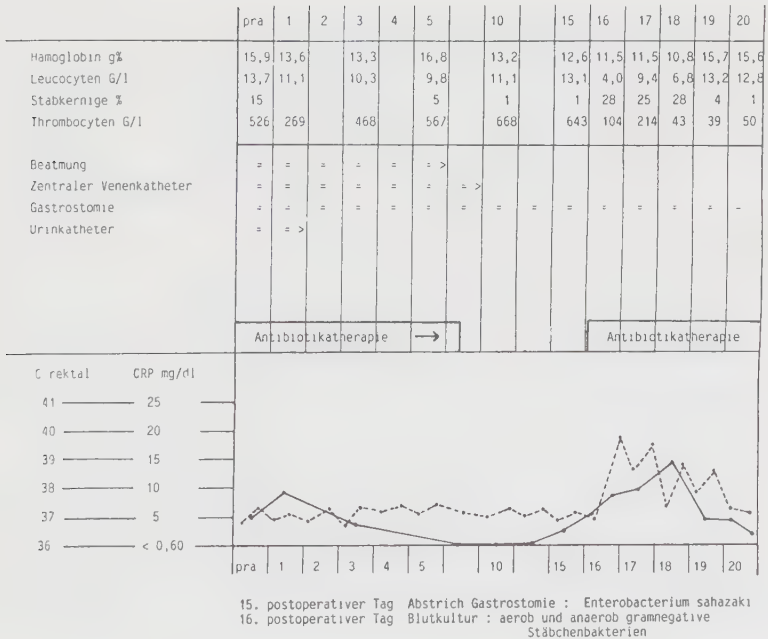
5.4.1. CRP BEI SEPSIS NACH DEM 14. POSTOPERATIVEN TAG

Fall 1 : K.S., 9 Tage, männlich

Diagnose : Omphalocele (gedeckt)

Operation : Verschluß nach Tannin-Vorbehandlung

- komplikationsloser operativer Verlauf



Zunächst gestaltete sich der postoperative Verlauf unauffällig.

Am 16. Tag nach der Operation jedoch plötzlich Anzeichen einer Sepsis: das Kind jammert sehr, die Haut wird blaß und grau, die Temperatur steigt sprunghaft von Werten um 37°C auf 39,8°C. Das weiße Differentialblutbild zeigt eine deutliche Linksverschiebung und es kommt zum Thrombocytensturz. Sofort abgenommene aerobe und anaerobe Blutkulturen weisen gramnegative Stäbchen nach. Die bereits wegen eines pathologischen Gastrostomieabstriches angesetzte Antibiotikatherapie wurde daraufhin ergänzt.

Die CRP-Bestimmungen bei diesem Patienten sind besonders aufschlußreich: Der CRP-Verlauf zeigt bis zum 14. postoperativen Tag, abgesehen von einem durch die per se infizierte Omphalocele bedingten pathologisch erhöhten präoperativen Ausgangswert, keine Besonderheiten.

Am 15. postoperativen Tag (8°Uhr) war das C - reaktive Protein im Vergleich zu den Vortagen plötzlich pathologisch erhöht (2,60 mg/dl), am 16. postoperativen Tag (8°Uhr) war bereits ein Serumspiegel von 6,39 mg/dl erreicht und als sich das Krankheitsgeschehen gegen 14°Uhr auch klinisch manifestierte, wurde bei der notfallmäßigen Blutabnahme ein Wert von 7,51 mg/dl nachgewiesen. In den nächsten beiden Tagen stieg das C - reaktive Protein weiter an und erst am 19. postoperativen Tag konnte ein rapider Abfall verzeichnet werden.

Dieser Fall demonstriert, unter der Annahme , daß das C - reaktive Protein spätestens 8 Tage nach einem operativen Eingriff wieder in den Normbereich zurückgekehrt ist und somit nicht mehr unter dem Einfluß dieses Traumas steht, wie sinnvoll CRP-Bestimmungen als Verlaufsparemeter über den gesamten Zeitraum des stationären Aufenthaltes sind, da gerade bei Neugeborenen eine Sepsis innerhalb von Stunden eintreten kann.

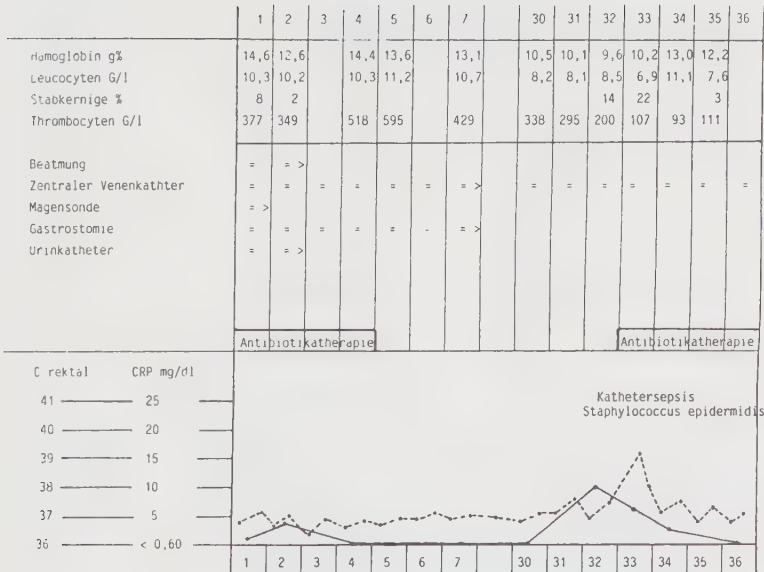
Das C - reaktive Protein ist der Blutsenkungsgeschwindigkeit gerade in diesem Alter überlegen, nicht nur wegen des allgemein bekannten schnelleren Reaktionsvermögens, Stunden gegenüber von Tagen bei der Blutsenkungsgeschwindigkeit, sondern vor allem auch wegen der benötigten geringeren Serummenge - im Mikrobereich - , gegenüber einigen Millilitern bei der Blutsenkung.

Fall 2 : St.A., 8 Tage, männlich

Diagnose : Konzentrische Duodenalstenose mit zentraler Perforation

Operation : Heinicke von Miculicz - Plastik, Gastrostomie

- Operationsverlauf komplikationslos



Auch hier verläuft der Heilungsprozeß zunächst ungestört und erst am 31. postoperativen Tag bahnt sich eine Komplikation an. Am 33. postoperativen Tag kommt es innerhalb von Stunden zu einem rapiden Anstieg der Körpertemperatur auf 39,4°C, die Komplikation wird somit auch klinisch erkennbar.

In diesem Fall eilen die CRP-Serumwerte dem klinischen Bild deutlich voraus und geben schon drei Tage vor dem Temperaturanstieg Hinweise auf das Eintreten einer Komplikation, hier in Form einer Sepsis.

Die sich bereits ohne den Einsatz von Antibiotika abzeichnende Tendenz des Rückganges der CRP-Serumwerte, wohl auf ein Ingangkommen der eigenen spezifischen Abwehr zurückzuführen, wird durch deren gezielten Einsatz beschleunigt.

Das Blutbild zeigt bei diesem Patienten zwar frühzeitiger Veränderungen als die Körpertemperatur, bleibt aber auch in seinem Reaktionsvermögen hinter dem des C - reaktiven Proteins zurück.

Unter antibiotischer Monotherapie, welche seit dem Operationstag durchgeführt wurde, entwickelte sich eine *Pseudomonas aeruginosa* - Sepsis. Die ersten Hinweise hätte man in diesem Fall aus den ansteigenden CRP-Werten erhalten können. Am 23. postoperativen Tag, 8°Uhr, lag der Serumspiegel des C - reaktiven Proteins bei 0,65 mg/dl, um 17°Uhr des gleichen Tages bereits bei 10,9 mg/dl.

Erst einen Tag später war die ansteigende Körpertemperatur der Anlaß zur Abnahme aerober und anaerober Blutkulturen, deren Ergebnis jedoch negativ war.

Der Allgemeinzustand des Patienten verschlechterte sich zusehends, parallel dazu war eine weitere CRP-Erhöhung zu verzeichnen.

Ein Erregernachweis gelang erst am 26. postoperativen Tag mit einer erneuten Blutkultur.

Im antibiotikafreien Intervall sanken inzwischen die CRP-Serumwerte nach Mobilisierung der körpereigenen Abwehr und kehrten unter erneut angesetzter Antibiotikagabe schließlich in normale Bereiche zurück. Diese postoperative Sepsis liefert nochmals ein bezeichnendes Beispiel für die Effektivität von Serien-CRP-Bestimmungen über den gesamten stationären Aufenthalt, insbesondere bei Risikopatienten.

5.4.2. CRP-KURVENVERLAUF NACH REOPERATION AM 2. POSTOPERATIVEN TAG

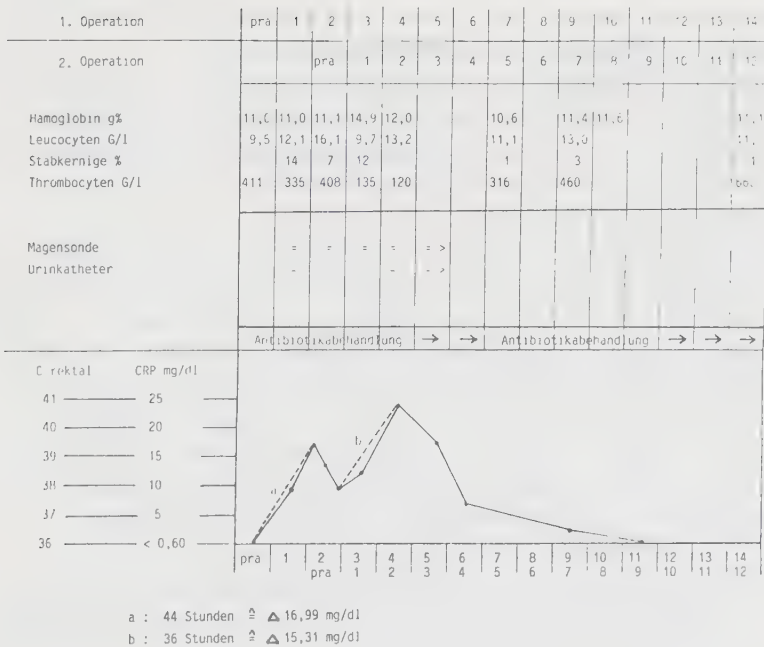
Fall : R.M., 6 Monate, männlich

Diagnose : Z.n. nekrotisierender Enterocolitis, Anus praeter

1. Operation : Anus praeter - Rückverlagerung

Postoperativer Ileus

2. Operation : erneute Anlage eines Anus praeter



Infolge eines sich postoperativ entwickelnden Ileuszustandes mußte dieser Patient ein zweites Mal operiert werden. Die in diesem Zeitraum ermittelten CRP-Serumwerte sollen aufzeigen, inwiefern das C - reaktive Protein durch eine Reoperation im Abstand von ca. 55 Stunden beeinflusst wird. Besonders auffällig war hier bereits der primäre postoperative CRP-Verlauf.

Wie üblich erreichten die CRP-Serumwerte am 2. postoperativen Tag ihren Gipfelwert (Blutabnahme 8⁰⁰Uhr morgens, ca. 44 Stunden nach der Bestimmung des präoperativen Ausgangswertes). Noch am gleichen Tag, 11 bzw. 12 Stunden später, wurden allerdings schon wesentlich geringere Konzentrationen gemessen. Daraus muß man schließen, daß das postoperative CRP-Maximum wohl nur über einige Stunden nachweisbar ist und der Abfall der Serumwerte bereits am 2. postoperativen Tag beginnt. Diese raschen zeitlichen Veränderungen sollten in weiteren Studien genauer untersucht werden, da die Kenntnis des postoperativen Maximums der CRP-Konzentration für die Bewertung von CRP-Spiegeln von größter Wichtigkeit ist.

Das C - reaktive Protein hat also vor der 2. Operation bereits wieder ein niedrigeres, wenngleich noch abnorm hohes Ausgangslevel erreicht (8,35 mg/dl). Bis zum 2. postoperativen Tag nach diesem Zweiteingriff stieg der Spiegel dann wieder auf einen Maximalwert an und zeigte im Anschluß den typischen Abfall.

Interessanterweise ist der relative CRP-Anstieg, d.h. die Differenz zwischen postoperativem Maximum und präoperativem Ausgangswert, für beide Operationen etwa gleich. Die Abweichung in Höhe von 1,68 mg/dl, um die das C - reaktive Protein nach der zweiten Operation weniger ansteigt, kann mit dem geringeren zeitlichen Abstand zwischen den Blutabnahmen für den präoperativen Ausgangswert und den Gipfelwert erklärt werden. Auf das C - reaktive Protein bezogen scheinen diese beiden Operationen ein vergleichbares Trauma darzustellen. Daraus kann man folgern:

1. äquivalente Operationen ziehen vermutlich äquivalente CRP-Konzentrationsanstiege nach sich;
2. das C - reaktive Protein ist auch bei kurz aufeinanderfolgenden Operationen ein brauchbarer Verlaufsparemeter, wenn man die entsprechenden Serumanstiege in Rechnung stellt.

Ab dem 13. postoperativen Tag stiegen die Temperaturen bei dem Patienten N.E. unerklärlicherweise plötzlich an, nachdem der Heilungsprozeß primär komplikationslos verlaufen war. Die untersuchten Blutkulturen waren sowohl aerob als auch anaerob negativ, es ergab sich auch kein Anhalt für einen pulmonalen Infekt. Das weiße Blutbild zeigte eine Linksverschiebung, die Blutsenkung war im Normbereich, während bei den CRP-Messungen ein dramatischer Anstieg zu verzeichnen war.

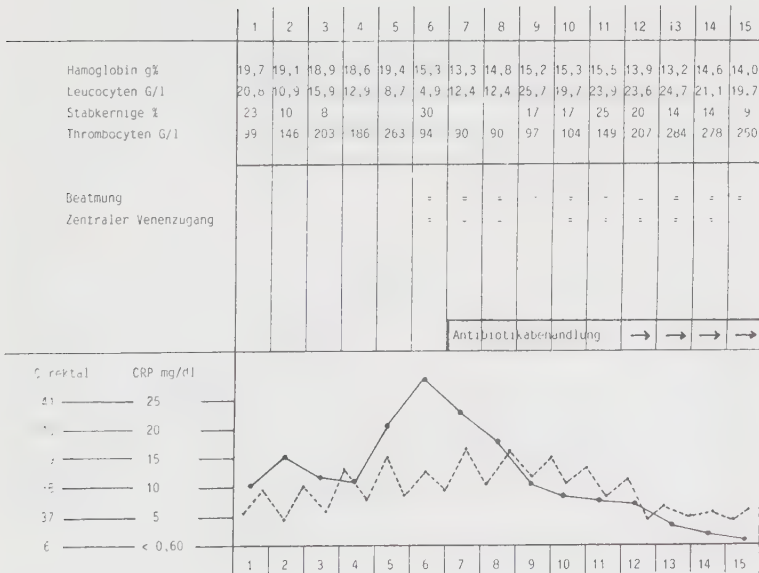
Eine am 15. postoperativen Tag eingeleitete prophylaktische Antibiotikatherapie besserte das klinische Bild, dessen Ursache erst am 18. postoperativen Tag nach einer radiologischen Untersuchung des Kolons geklärt werden konnte. Es war zu einer Insuffizienz der nach der Anus praeter - Resektion geschaffenen End-zu-End-Anastomose gekommen, zudem wurde sonographisch der Verdacht auf einen Abszeß in diesem Bereich geäußert. Somit fanden auch die plötzlich angestiegenen CRP-Werte eine Erklärung. Mit Hilfe der Antibiotikatherapie ließ sich zwar ein gradueller Rückgang der CRP-Serumwerte erzielen, Normalwerte wurden jedoch erst nach chirurgischer Sanierung erreicht.

5.4.4. SEPSIS UND ASPIRATIONS-PNEUMONIE

Fall : K.M., 3 Tage, männlich, Frühgeburt (34./35. Schwangerschaftswoche,
Petrussa 38. Schwangerschaftswoche)

Diagnose : EMG - Syndrom (=Exomphalus - Makroglossie - Gigantismus
- Syndrom)

V.a. Wilms - Tumor



6. Tag, 5⁰⁰ Uhr : Herz - Kreislaufstillstand → Reanimation

Der klinische Verlauf war in den ersten Tagen nur durch stark schwankende Blutzuckerspiegel mit Neigung zu Hypoglykämien kompliziert.

Am 6. Beobachtungstag wurde das Kind plötzlich zyanotisch und steif, gegen 5°Uhr morgens trat ein Herz-Kreislauf-Stillstand ein.

Im Rahmen der erfolgreich durchgeführten Reanimation kam es zu einer Aspiration mit der Folge einer Aspirationspneumonie.

Bereits bei Aufnahme können retrospektiv sehr hohe CRP-Serumspiegel festgestellt werden, welche nach der komplizierend hinzutretenden Aspirationspneumonie noch weiter anstiegen und ein Maximum von 29,4 mg/dl erreichten. Auch aufgrund des Blutbildes, in welchem 23% Stabkernige gezählt wurden, stellt sich hier der Verdacht auf eine präexistente Sepsis.

Am 9. Beobachtungstag hat sich dieser Verdacht nach einem Anruf aus der Geburtsklinik, in welcher bakteriologische Abstriche des Patienten untersucht worden waren, bestätigt. Man hatte dort im Ohren-Nasen-Abstrich Streptococcus B gefunden, welche heute bis zu 50% der Neugeborenen-sepsisfälle ausmachen.

Dieser Fall zeigt in besonderer Weise die Antwort des C - reaktiven Proteins auf eine bakterielle Infektion bei einem Frühgeborenen.

6. DISKUSSION

6.1. ÜBERLEGUNGEN ZUR METHODIK

Die für diese Studie angewandte CRP-Bestimmungsmethode, die kinetische Nephelometrie mit codierten Reagenziensätzen, hat sich als eine schnelle Routinemethode der klinischen Chemie bestätigt (26,78,81,82,83).

Als besonders vorteilhaft hat sich die geringe für die Bestimmung erforderliche Probenmenge erwiesen, insbesondere bei Neugeborenen und Säuglingen.

Ohne den Einsatz methodisch speziell geschulten Personals konnte die CRP-Bestimmung genau und mit gesicherter Qualität durchgeführt werden. Nachteilig ist allerdings, daß diese quantitative CRP-Bestimmung teurer ist als die Bestimmung anderer "Anzeichen" einer akuten Entzündung, z.B. einer Blutsenkung oder der Leucocyten, und zudem nicht jedes Kliniklabor über die erforderlichen Geräte (Nephelometer) verfügt.

Demgegenüber steht jedoch das wesentlich schnellere und zuverlässigere Reaktionsvermögen des C - reaktiven Proteins auf Gewebeschädigungen aller Art (14,33) sowie die Schnelligkeit dieser Bestimmungsmethode (26,78,81, 82,83).

Als weiterer Nachteil der angewandten Methode hat sich die unzureichende Empfindlichkeit (untere Nachweisgrenze: 0,6 mg/dl) erwiesen. Somit war das Erstellen von Normwerten für die Seren gesunder Kinder der verschiedenen Altersstufen nicht möglich.

Eine Empfindlichkeitssteigerung, d.h. ein signifikantes Absenken des Konzentrationsbereiches, ließe sich nach TRÄXLER (83) durch die Anwendung einer weiterentwickelten Bestimmungsmethode, der Nephelometric - Inhibition - Methode erreichen.

6.2. VERGLEICH DER ERGEBNISSE MIT FRÜHEREN UNTERSUCHUNGEN

Bereits in den 50er und 60er Jahren wurden die postoperativen Veränderungen der CRP-Serumkonzentration beschrieben, wobei man allerdings davon ausging, daß dieses Protein kein Bestandteil des normalen Serums sei (12,24). Die weiteren Forschungen widerlegten diese Annahme und erbrachten den Nachweis, daß das C - reaktive Protein im Serum gesunder Personen in Konzentrationen von durchschnittlich weniger als 1 mg/dl vorkommt (7,18,34,57).

Auch in den von uns untersuchten Seren chirurgisch-kranker Kinder konnte das C - reaktive Protein regelmäßig nachgewiesen werden. Die durch serienmäßige quantitative Bestimmungen nachvollziehbaren postoperativen Veränderungen der CRP-Serumkonzentration, mit einem frühzeitigen postoperativen Konzentrationsanstieg, einem Maximum am 2. postoperativen Tag und einem darauffolgenden Konzentrationsabfall, wurden von verschiedenen Autoren, u.a. PANTANO (57) und FISCHER (18) beschrieben. Auch wir fanden bei allen untersuchten Patienten diesen typischen postoperativen Verlauf der CRP-Werte im Serum. Präoperative Ausgangswerte der CRP-Konzentrationen wurden durchschnittlich innerhalb einer Woche nach dem chirurgischen Eingriff wieder erreicht. Abnorm hohe CRP-Spiegel, welche nach dem 2. oder 3. postoperativen Tag nicht abfielen, wurden bei infektiösen und/oder nekrotischen postoperativen Komplikationen beobachtet. Besonders seit der Studie von FISCHER (18) wurden derartige Beobachtungen im postoperativen Verlauf zur Bewertung des C - reaktiven Proteins als hervorragenden Parameter bezüglich der Entdeckung und Überwachung postoperativer Komplikationen propagiert. Wir konnten dies im Rahmen unserer Studie bestätigen. In allen Fällen mit postoperativen Komplikationen fanden sich erhöhte CRP-Werte. Allerdings muß in der unmittelbaren postoperativen Phase, d.h. in den ersten 48 Stunden nach dem chirurgischen Eingriff, bei der Interpretation der CRP-Serumwerte die operationsbedingte CRP-Erhöhung in pathologische Konzentrationsbereiche berücksichtigt werden. Bei allen Patienten mit postoperativen Komplikationen hat sich das C - reaktive Protein als nützlich zur Verlaufskontrolle und Therapie-

mit Antibiotika sahen wir einen schnellen Abfall der CRP-Konzentrationen. Retrospektiv erwies sich das C - reaktive Protein im Einzelfall beim Auftreten von Komplikationen als der am frühzeitigsten und eindeutigsten veränderte Parameter im Vergleich zu den Leucocyten und zur Blutsenkungsgeschwindigkeit. Besonders deutlich wurde dies bei der Sepsis des Neugeborenen, welche uncharakteristische klinische Symptome zeigt und manchmal eindeutig pathologische Blutbilder im Initialstadium einer bakteriologischen Infektion vermissen läßt (63).

Störfaktoren bezüglich der CRP-Konzentration bzw. des -Reaktionsvermögens konnten wir nicht finden, ebensowenig ließen sich tageszeitliche Konzentrationsschwankungen feststellen. Nur Patienten mit maligner Grunderkrankung zeigten zum Teil primär pathologische CRP-Werte.

Hingegen kann z.B. jeder Zustand, der eine erhöhte Herzstätigkeit (z.B. anstrengende Bewegung) oder eine Änderung des Herzrhythmus (Tachyarrhythmie) verursacht, eine Leucocytose hervorrufen (18,58). Umgekehrt verursachen starke Infektionen, wie z.B. Typhus, Paratyphus und verschiedene Viruserkrankungen eher eine Leucopenie als eine Leucocytose (18,58). Durch Krankheit oder Chemotherapie bedingte Knochenmarkshemmung schwächt ebenfalls die Leucocytenreaktion auf Infektionen (18).

Verändernde Größen wie Makrocytose, Sphärocytose, Hypercholesterinämie, Kryoglobulinämie, Polycythämie, Anämie und das Alter sind nur einige der erschwerenden analytischen Variablen, die die Blutsenkung beeinflussen, ohne mit dem Vorliegen oder Fehlen einer Infektion zusammenzuhängen (18). Das "Anzeichen" Fieber für akutentzündliche Krankheitszustände ist postoperativ schwierig zu bewerten, da hier verschiedene Faktoren zu einer Temperaturerhöhung beitragen können, z.B. in den ersten postoperativen Stunden vor allem der Flüssigkeitsverlust und -bedarf ("Durstfieber") oder z.B. die Temperaturregulation mittels der Inkubatorheizung.

In Anbetracht der möglichen Störfaktoren erscheint das C - reaktive Protein als der am wenigsten beeinflussbare und zuverlässigste Parameter für postoperative Komplikationen. Jedoch ergibt erst die Zusammenschau mit der Klinik und den übrigen Parametern wie Blutbild und Blutsenkung eine umfassende und aussagekräftige Diagnostik.

Bei viralen Infektionen und malignen Erkrankungen erweist sich das C - reaktive Protein als weniger aussagefähig. Virale Infektionen führen in der Regel zu keiner signifikanten CRP-Erhöhung (25,40). Bei malignen

Erkrankungen findet man ein unterschiedliches Verhalten des C - reaktiven Proteins (5,10,11,15,19,23,27,45,47,59,65,66,72,80,86). Eine Vielzahl von Malignomen führt per se zu einer Erhöhung des CRP-Serumspiegels. Wir fanden bei den von uns untersuchten Malignomen des Kindesalters lediglich bei einem Fall mit Wilms-Tumor eine primär durch den Tumor verursachte CRP-Erhöhung. Patienten mit Neuroblastom, nodulär sklerosierendem Morbus Hodgkin und Osteosarkom zeigten normale CRP-Serumspiegel. Hingegen sahen wir bei Patienten mit Lungenmetastasen bei operiertem Nebennierencarcinom bzw. operiertem Wilms-Tumor, sowie bei Patienten mit hämatologischem Rezidiv bei akuter lymphatischer Leukämie präoperativ erhöhte CRP-Werte.

Gerade in diesen Fällen zeigte sich das C - reaktive Protein den Leucocyten überlegen, da diese sowohl aufgrund der Erkrankung selbst als auch durch eine Chemotherapie in ihrem Reaktionsvermögen behindert sein können (Knochenmarkshemmung).

Der postoperative CRP-Verlauf war jedoch in allen Fällen charakteristisch, so daß das C - reaktive Protein auch bei Patienten mit maligner Erkrankung einen nützlichen Verlaufsparemeter darstellt (18).

Weitere Erkenntnisse, z.B. bezüglich der Metastasenchirurgie müssen nach Untersuchung eines größeren Patientenkollektives gewonnen werden.

6.3. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Es gilt unter den Autoren als unbestritten, daß das C - reaktive Protein ein wertvoller Paremeter in der postoperativen Verlaufsbeobachtung chirurgischer Patienten ist (12,18,57,64,77).

Die weitere Forschung wird sich darauf richten müssen, Normwerte für verschiedene Altersstufen zu erstellen, die Unterscheidung viraler und bakterieller Infektionen sowie die Nützlichkeit von CRP-Bestimmungen in der Tumorchirurgie genauer zu analysieren und zu erarbeiten unter welchen technischen Bedingungen die CRP-Bestimmung noch einfacher, schneller und billiger durchführbar ist. Der Industrie wird die Aufgabe zufallen, die Geräte weiterzuentwickeln, so daß sie auch in kleineren Kliniken Anwendung finden können.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Unabhängig vom präoperativen Ausgangswert und unabhängig davon, ob zusätzlich eine maligne Grunderkrankung vorliegt, erreicht die Serumkonzentration des C - reaktiven Proteins bei allen untersuchten Patienten am 2. postoperativen Tag ein Maximum. Bei komplikationslosem Verlauf ist ab dem 3. postoperativen Tag ein Absinken der Konzentration zu verzeichnen, so daß der präoperative Serumspegel durchschnittlich nach 8 Tagen wieder erreicht ist. Bei nicht abfallenden CRP-Werten muß eine Komplikation bezüglich des postoperativen Verlaufes angenommen werden, z.B. eine Infektion.

Der zweckmäßigste Einsatz des C - reaktiven Proteins als Verlaufssparameter bei kinderchirurgischen Patienten sollte die quantitative Bestimmung eines Ausgangswertes, sprich präoperativen Wertes, beinhalten sowie laufende Bestimmungen postoperativer Serumkonzentrationen, am 1., 2., 3., usw. Tag nach der Operation. Weiter auseinanderliegende Kontrollen haben für die Verlaufsbeobachtungen wenig Wert, da die Reaktionszeit des C - reaktiven Proteins sehr kurz ist, d.h. Veränderungen der CRP-Serumkonzentration binnen Stunden ablaufen können.

Beim Auftreten von postoperativen Komplikationen entzündlicher Art haben sich die täglichen CRP-Bestimmungen für die Überwachung und Therapieerfolgskontrolle beim Einsatz von Antibiotika als sehr hilfreich erwiesen. Das Ansprechen der Erreger auf bestimmte Antibiotika hat sich im raschen Abfall der CRP-Serumwerte bestätigt. Gegebenenfalls kann anhand dieser Kontrollmöglichkeit ein notwendig werdender Therapiewechsel der zum Einsatz kommenden Antibiotika initiiert werden.

Insgesamt war eine deutliche Parallelität zwischen dem klinischen Zustand des Patienten und den CRP-Serumwerten zu beobachten.

Es gilt unter den maßgeblichen Autoren als unbestritten, daß das C - reaktive Protein ein guter Verlaufssparameter für chirurgische Patienten ist (3,8,12,16,18,20,57,64,).

8. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN UND HINWEISE ZU DEN GRAPHIKEN

- CRP = C - reaktives Protein (mg/dl)
- BKS = Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergren (mm/h)
- Leuco = Leucocyten ($G/l = 10^9/l = 10^3/mm^3$)
- K - Patient = Patienten, welche zu kleineren elektiven Eingriffen in die Klinik kamen, z.B. Circumcision, Herniotomie.
- P - Patient = Patienten, welche plastisch-chirurgischen Eingriffen unterzogen wurden.
- S - Patient = Patienten mit größeren chirurgischen Eingriffen.
- SmTu - Patient = Patienten mit größeren chirurgischen Eingriffen und einer präoperativ bereits bekannten malignen Grunderkrankung.
- SoTu - Patient = Patienten mit größeren chirurgischen Eingriffen ohne maligne Grunderkrankung.

Zeitangaben bei den Abbildungen :

prä = präoperativ, letzter Tag vor der Operation.

post = postoperativ, 6h, 12h, 1 Tag, 2 Tage, usw. nach dem Operationstag.

----- = Körpertemperatur rektal gemessen (°C)

——— = Verlaufskurve der CRP-Serumwerte (mg/dl)

Alter des Patienten : zum Zeitpunkt der Operation, bzw. in Fallbeschreibungen ohne direkten Zusammenhang mit einem chirurgischen Eingriff zum Zeitpunkt der Beobachtung, d.h. der CRP-Bestimmung.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABERNETHY, I.J., AVERY, O.T.
The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood
I. Distribution of the reactive protein in patients sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C - polysaccharide of pneumococcus
J.exp.Med. 73 : 173, 1941
2. AINBENDER, E., CATABU, E., GUZMAN, D., SWEET, A.
Serum C - reactive protein and problems of newborn infants
J.Ped. 101/3 : 438, 1982
3. ARONSEN, K-F., EKELUND, G., KINDMARK, C.O., e.a.
Sequential changes of plasma proteins after surgical trauma
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 29 (Suppl. 124) : 128, 1972
4. ASH, R.
L.Inf.Dis. 53 : 89, 1933
5. BARUAH, B., GOGOI, B.
C - reactive protein in malignant tumours
The Indian Journal of Cancer 3 : 39, 1975
6. BAUER, H., SEITZ, D.
Klinische Untersuchungen über das Akute-Phase-Protein
Klin.Wchnschr. 31 : 323, 1953
7. CLAUS, D.R., OSMAND, A.P., GEWURZ, H.
Radioimmunoassay of human C - reactive protein and levels in normal sera
J.Lab.Clin.Med. 87 : 120 - 128, 1976

8. COHNEN,G.
Changes in immunoglobulin levels after surgical trauma
J.Trauma 12 : 249, 1972
9. COLLET-CASSART,D., MARECHAL,J.C., SINDIC,C.J.M., TOMASI,J.P.,
MASSON,P.
Automated particle-counting immunoassay of C - reactive protein and
its application to serum, cord-serum and cerebrospinal fluid samples
Clin.Chem. 29/6 : 1127 - 1131, 1983
10. COMINO,E., PICOTTI,F., FIANDESIO,D.
Behaviour of the C - reactive protein in subjects with malignant
neoplasms subjected to radio-therapeutic treatment
Minerva Med. 52 : 2839 - 2844, 1961
11. COOPER,E., STONE,J.
Acute phase reactant proteins in cancer
Adv. Cancer Res. 30 : 1 - 43, 1979
12. CROCKSON,R.A., PAYNE,C.J., RATCLIFF,A.P., SOOTHILL,J.F.
Time sequence of acute phase reactive proteins following surgical
trauma
Clin.Chim.Acta 14 : 435 - 441, 1966
13. DeKLERK,E., ANDERSON,R.
Accurate laboratory measurement of serum C - reactive protein levels
S.Afr.Med.J. 62 : 1030 - 1032, 1982
14. DiCAMELLI,R., POTEMPA,L.A., SIEGEL,J., SUEHIRA,J., PETRAS,K.,
GEWURZ,H.
Binding reactivity of C - reactive protein for polycations
J.Immunol. 125 : 1933, 1980
15. DURDEY,P., WILLIAMS,N., BROWN,D.
Serum carcinoembryonic antigen and acute phase reactant proteins in

16. ELSTER, S.K., WOOD, H.F.
Studies of the C - reactive protein in the Post-Commisurotomie-Syndrom
J.Clin.Invest. 33 : 931, 1954
17. FIEDEL, B.A., SIMPSON, R.M., GEWURZ, H.
Effects of C - reactive protein on platelet function.
Conference on C - reactive protein and the plasma protein response to tissue injury
Ann.N.Y.Acad.Sci. im Druck
18. FISCHER, B.A., SIMPSON, R.M., GEWURZ, H.
Quantitation of "Acute-Phase-Proteins" postoperatively
Am.J.Clin.Path. 66 : 840 - 846, 1976
19. FRANCALANI, S., GHILARDI, G.
The behaviour of C - reactive protein in some primary and metastatic tumours
Minerva Chir. 15 : 174 - 180, 1960
20. FULLER, J.M., KEYSER, J.W.
Serum immunoglobulins after surgical operation
Clin.Chem. 21 : 667, 1975
21. GEWURZ, H., MOLD, C., SIEGEL, J., FIDEL, B.
C - reactive protein and the Acute-Phase-Response
Adv.Int.Med. 27 : 345 - 371, 1982
22. GILL, C.W., FISCHER, C.L., HOLLEMAN, C.L.
Rapid method for protein quantitation by electroimmunodiffusion
Clin.Chem. 17 : 501 - 504, 1971
23. GRAF, L., RAPPORT, N.
C - reactive protein in cancer : A study of 216 patients
Cancer 11 : 255 - 258, 1956

24. HANSON,L.A., NILSSON,L.A.
Studies on C - reactive protein : The presence of C - reactive protein during the pre- and neonatal period
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 56 : 409, 1962
25. HANSON,L.A., JODAL,U., SABEL,K.G., WOODWORTH,Ch.
The diagnostic value of C - reactive protein
Ped.Inf.Dis. 2/2, 1983
26. HARMOINEN,A., HÄLLSTRÖM,O., GRÖNROOS,P.
Rapid quantitative determination of C - reactive protein using laser-nephelometer
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 40 : 293 - 295, 1980
27. HARRIS,R., STONE,P., HUDSON,A., STUART,I.
C - reactive protein rapid assay techniques for monitoring resolution of infection in immunosuppressed patients
J.Clin.Pathol. 37 : 821 - 825, 1984
28. HELLERSTEIN,S., DUGGAN,E., WELCHERT,E., MANSOUR,F.
Serum C - reactive protein and the site of urinary tract infections
J.Ped. 100 : 21 - 25, 1982
29. HURLIMANN,J., THORBECKE,G., HOCHWALD,G.
The liver as the site of C - reactive protein formation
J.exp.Med. 123 : 365, 1966
30. JODAL,U., LINDBERG,U., LINCOLN,K.
Level diagnosis of symptomatic urinary tract infections in childhood
Acta Paediatr. Scand. 64 : 201, 1975
31. JODAL,U., HANSON,L.A.
Sequential determination of C - reactive protein in acute childhood pyelonephritis

32. KINDMARK, C.O.
Quantitative measurement of C - reactive protein in serum
Clin.Chim.Acta 26 : 95, 1969
33. KINDMARK, C.O.
Sequential changes in plasma proteins in various acute diseases
In : Plasma Protein Turnover. Bianchi, R., Mariani, G., McFarlane, A.S.
Eds: 395 - 402, University Park Press, Baltimore
34. KINDMARK, C.O.
The concentration of C - reactive protein in sera from healthy
individuals
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 29 : 407 - 411, 1972
35. KUSHNER, J., SWEET, A., YEN-WATSON, B., BIBICH, W., MERK, J.
Significance of C - reactive protein (CRP) in cord blood
Pediatr.Res. 7 : 403, 1973
36. LIBRETTI, A., KAPLAN, M.A., GOLDIN, M.
Precipitin analysis of C - reactive protein by gel diffusion
Proc.Soc.exp.Biol. 90 : 481, 1955
37. LÖFSTRÖM, G.
Nord.Med. 2 : 1927, 1939
38. LÖFSTRÖM, G.
Acta Med. Scand. 110 : 49, 1942
39. LÖFSTRÖM, G.
Acta Med. Scand. 141, 1943
40. LÖFSTRÖM, G.
Nonspecific capsular swelling in pneumococci
Acta Med. Scand. (Suppl.) 141, 1943

41. LÖFSTÖM,G.
Brit.J.Exper.Path. 25 :21,1944
42. MCCARTHY,P., FRANK,A., ABLOW,R., MASTERS,S., DOLAN,T.
Value of the C - reactive protein test in the differentiation of
bacterial and viral pneumonia
J.Pediatr. 92 : 454, 1978
43. MCCracken,G.H., GINSBURG,Ch.M., NAMASONTHI,V., PETRUSKA,M.
Evaluation of Short-term Antibiotic Therapy in Children with
Uncomplicated Urinary Tract Infections
Ped. Vol. 67/5, 1981
44. MacLEOD,C.M., AVERY,O.P.
The occurrence during acute infections of a protein not normally
presents in the blood
II. Isolation and property of the C - reactive protein
J.exp.Med. 73 : 183, 1941
45. MACKIE,P., CROCKSON,R., STUART,J.
C - reactive protein for rapid diagnosis of infection in leukemia
J.Clin.Pathol. 32 : 1235 - 1256, 1979
46. MANCINI,G., CARBONARA,A.O., HEREMANS,J.F.
Immunochemic quantitation of antigens by single radial immuno-
diffusion
Immunochemistry 2 : 235, 1965
47. MAURIZI,M., LUVARA,A.
The behaviour of the C - reactive protein in laryngeal neoplasms
Boll.Nal.Orech. 79 : 291 - 297, 1961
48. MIKAELSSON,C., ARNBjÖRNSSON,E.
The value of the C - reactive protein (CRP) determinations in
patients with suspected acute appendicitis
Annales Chirurgicae et Gynaecologicae 73 : 281 - 284, 1984

49. NEMIR,R.L., ROBERT,Ph., BARRY-LE DEAUX,S.
Observation of ASO, C - reactive protein and electrophoretic
patterns in maternal and neonatal sera
J.Pediatr. 51 : 493, 1957

50. NESBITT,REL., HAYS,Rc., MAURO,J.
The behaviour of C - reactive protein in pregnant and puerperal
women, fetal blood and in the newborn infant under normal and
abnormal conditions
Obstet.Gynecol. 16 : 659, 1960

51. NILSSON,L.A.
C - reactive protein in apparently healthy individuals
(blood donors) related to age
Acta Path. Microbiol. Scand. 73 : 619, 1968

52. NILSSON,L.A.
Comparative testing of precipitation method for quantitation of
C - reactive protein
Acta Path. Microbiol. Scand. 73 : 129, 1968

53. OLIVEIRA,E.B., GOTSCHLICH,E.C., LIN,T.Y.
Primary structure of human C - reactive protein
J.Biol.Chem. 254 : 489, 1979

54. ORLOWSKI,M., EBEL,W., FUCHS,F., KOLETZKO,S.
CRP-Bestimmung zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von
Neugeborenen-Septikämien
Laboratoriumsblätter 32 : 178 - 182, 1982

55. OSMAND,A.P., Friedenson,B., GEWURZ,H., PAINTER,R.H., HOFMAN,T.,
SHELTON,E.
Characterization of C - reactive protein and the complement
subcomponent C₁t as homologous proteins displaying cyclic penta-
metric symmetry (pentaxins)
Proc.nat.Acad.Sci. 74 : 739, 1977

56. OTSUJI,S., SHIBATA,H., UMEDA,M.
Turbidimetric immunoassay of serum C - reactive protein
Clin.Chem. 28/10 : 2121 - 2124, 1982

57. PANTANO,E., PISANI,M., DeJACO,M.
Quantitative Immunoassay of C - reactive protein in the postoperative period for the early diagnosis and evolution of complications
Ric.Clin.Lab. 10(1) : 281 - 284, 1980

58. PELTOLA,H., RÄSÄNEN,J.A.
Quantitative C - reactive protein in relation to erythrocyte sedimentation rate, fever and duration of antimicrobial therapy in bacteriaemic diseases of childhood
J.Infect. 5 : 257 - 267, 1982

59. PELTOLA,H., SAARINEN,U., SIMMES,M.A.
C - reactive protein in rapid diagnosis and followup of bacterial septicemia in children with leukemia
Ped.Inf.Dis. 2 : 370 - 373, 1983

60. PEPYS,M.B.
C - reactive protein fifty years on
Lancet 1 : 653, 1981

61. PEPYS,M.B.
Serum-C-reactive-protein, serum-amyloid P-component and serum-amyloid A-protein in autoimmune disease
Clin.Immunol.Allergy 1 : 77 - 101, 1981

62. PFEILER,S., MOLINARI,E.
The CRP - Range Latex Test
A new method for the semiquantitative determination of CRP in serum
In : Zeitschrift für Rheumatologie 41 : 54 - 56, 1982

63. PILARS de PILAR,C.E., RASCHKE,P., LISCHKA,N., KREJCI,K.
Akute-Phase-Proteine bei Früh- und Neugeborenen
Klin.Päd. 192 : 45 - 50, 1980
64. RAPPORT,M.M., SCHWARTZ,A., GRAF,L.
C - reactive protein in patients following operation
Annales of Surgery 145(3) : 321 - 325, 1957
65. RAYNES,J., COOPER,E.
Comparison of Serum-Amyloid A Protein and C - Reactive Protein
concentrations in cancer and non-malignant disease
J.Clin.Pathol. 36 : 798 - 803, 1983
66. ROSE,P., JOHNSON,S., MEAKIN,M., MACKIE,P., STUART,J.
Serial study of C - reactive protein during infection in leukemia
J.Clin.Pathol. 34 : 263 - 266, 1981
67. ROZANSKY,R., BECOVICI,B.
C - reactive protein during pregnancy and cord blood
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 92 : 4, 1956
68. ROOS,R.
Infektionen durch B-Streptokokken in der Neonatalzeit
MSchr. Kinderheilk. 126 : 540, 1987
69. RUUSKANEN,O., PUTTO,A., SARKINEN,H., MEURMAN,O., IRJALA,K.
C - reactive protein in respiratory virus infections
J.Pediatr. 107(1) : 97 - 100, 1985
70. SAXSTADT,J., NILSSON,L.A., HANSON,L.A.
C - reactive protein in serum from infants as determined with
immunodiffusion techniques
Acta Paediatr. Scand. 59 : 25, 1970

71. SCHEIFFARTH,F., PEREZ-MIRANDA,M., GÖTZ,H.
Nachweis des C - reaktiven Proteins in normalen Seren
Blut 20 : 269, 1970

72. SCHOFIELD,K., VOULGARI,F., GOZZARD,D., LEYLAND,M., BEECHING,N.,
STUART,J.
C - reactive protein concentration as a guide to antibiotic therapy
in acute leukaemia
J.Clin.Path. 35 : 866 - 869, 1982

73. SHINE,B., GOULD,J., CAMPBELL,C., HINDOCHA,P., PRITCHEN WOOD,R.,
WOOD,C.B.S.
Serum C - reactive protein in normal and infected neonates
Elsevier Science Publishers B.V., 1985

74. SÖLTER,J., UHLENBRUCK,G.
Neue Aspekte des C - reaktiven Proteins
Dtsch.med.Wschr. 107 : 391 - 394, 1982

75. SÖLTER,J., UHLENBRUCK,G.
Zur biologischen Bedeutung des C - reaktiven Proteins bei unspezi-
fischen Abwehrvorgängen
Immun.Infekt 10 : 130 - 135, 1982

76. SQUIRE,E.N., REICH,H.M., MERENSTEIN,G.B., FAVARA,B.E., TODD,J.M.
Criteria for the discontinuation of antibiotic therapy during
presumptive treatment of suspected neonatal infection
Pediatr.Inf.Dis. 1 : 85, 1985

77. STEINBRUGGER,B., KURZ,R.
C - reaktives Protein und Blutbildparameter für Infektionsfrüh-
diagnostik chirurgisch-kranker Kinder
Pädiatrie und Pädologie 21 : 163 - 170, 1986

78. STERNBERG, J.C.
A rate nephelometer for measuring specific proteins by immuno-precipitin reactions
Clin.Chem. 23 : 1456 - 1464, 1977
79. TILLET, W.S., FRANCIS, T.
Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus
J.exp.Med. 52 : 561, 1930
80. TIMONEN, T., KOISTINEN, P.
C - reactive protein for detection and follow-up bacterial and fungal infections in severely neutropenic patients with acute leukaemia
Eur.J.Cancer Clin.Oncol. 21 : 557 - 562, 1985
81. TRÄXLER, G.
Kinetische Nephelometrie - eine neue Routinemethode zur Bestimmung von Proteinen in der klinischen Chemie
Beckmann Report 1 : 3 - 7, 1978
82. TRÄXLER, G.
Kinetische Nephelometrie - Manual Mode Operation erschließt neue Anwendungsgebiete
Beckmann Report 2 : 20 - 26
83. TRÄXLER, G.
Kinetische Nephelometrie
Medizin-Technik 99, Heft 3, 1979
84. TRÄXLER, G.
Nephelometric-Inhibition - eine Steigerung der Empfindlichkeit der kinetischen Nephelometrie
Beckmann Report 2, 1980

85. WAUER,R., HERRMANN,H., DUDA,M.
Frühdiagnose neonataler Infektionen mit C - reaktivem Protein
Kinderärztliche Praxis 50 : 452 - 462, 1982
86. WOOD,H., DIAMOND,H.D., CRAVER,L.F., PADER,E., ELSTER,S.K.
Determination of C - reactive protein in blood of patients with
Hodgkins disease
Ann.Int.Med. 48 : 823 - 833, 1958

Herrn Professor Dr. med. W. Ch. Hecker möchte ich an dieser Stelle herzlich für die Überlassung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gebührt weiterhin Frau Dr. med. E. Ring - Mrozik, die mich bei der Ausarbeitung des Themas wohlwollend unterstützte.

LEBENS LAUF

Am 05. April 1959 wurde ich als Tochter des Zollbeamten Johann Enslein und seiner Ehefrau Marianne, geb. Reichl, in Neustadt an der Waldnaab (Bayern) geboren.

Von 1965 bis 1969 besuchte ich die Grundschule in Neustadt an der Waldnaab.

Im September 1969 trat ich in das Elly-Heuss-Gymnasium in Weiden (Bayern) ein und legte dort im Juni 1978 das Abitur ab.

Zum Sommersemester 1979 schrieb ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität München für das Medizinstudium ein.

Am 28. November 1985 wurde mir die Approbation als Ärztin erteilt.

Vom 01. Februar 1986 bis zum 31. Januar 1987 arbeitete ich als Assistenzärztin an der Kinderchirurgischen Klinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München. Wegen einer Schwangerschaft beendete ich meine dortige ärztliche Tätigkeit.

Seit meiner Heirat am 23. Dezember 1985 trage ich den Familiennamen " Soder ".

K + K Druck
8400 Regensburg
Tel.: 0941 / 700 350